Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof.Dr.med E. Kern

Über das Verhalten der Plasmaaminosäuren unter Endotoxineinwirkung beim narkotisierten Hund

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilfried Blumenauer

aus Homburg/Saar

Würzburg, den 26.01.81

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof.Dr.med E. Kern

Über das Verhalten der Plasmaaminosäuren unter Endotoxineinwirkung beim narkotisierten Hund

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilfried Blumenauer

aus Homburg/Saar

Würzburg, den 26.01.81

Referent: PD Dr.G.Winter

Korreferent: Prof.Dr.E.Kern

Dekan: Prof.Dr.K.-H.Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 8.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern und Gisela

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0106

ÜBER DAS VERHALTEN DER PLASMAAMINOSÄUREN UNTER ENDOTOXINEINWIRKUNG BEIM NARKOTISIERTEN HUND

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Aminosäuren und Proteine	1
1.1.	Historischer Abriß und allgemeine Bedeutung	1
1.2.	Bedeutung von Aminosäuren und Proteinen für die Ernährung	3
1.3.	Stoffwechsel der Aminosäuren	5
1.4.	Störungen im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel	11
2.	Endotoxin	17
2.1.	Bedeutung und Definition	17
2.2.	Chemische Zusammensetzung und biologische Wirkungen	17
3.	Fragestellung	24
4.	Eigene Untersuchungen	25
4.1.	Versuchsanordnung	25
4.2.	Versuchsmodell	26
4.3.	Biochemische Methoden	28
4.4.	Verwendete Geräte	30
5.	Ergebnisse	31
5.1.	Vorbemerkungen	31
5.2.	Kontrollversuche	32
5.3.	Versuchsmodell Endotoxin	33
6.	Diskussion	38
7.	Zusammenfassung	51
8.	Abkürzungen	53
9.	Tabellen	54
	Kontrollversuche	54
	Modell Endotoxin-kurz	56
	Modell Endotoxin-lang	57
10.	Kurven - Zeichenerklärung	59
10.1.	Kontrollversuche	59
	Modell Endotoxin-kurz	61
	Modell Endotoxin-lang	64

Seite

10.2. Prozentuale Änderung des Aminosäurengehaltes gegenüber den Kontrollversuchen 66

11. Literaturverzeichnis 69

1. AMINOSÄUREN UND PROTEINE

1.1. Historischer Abriß und allgemeine Bedeutung

Die Erforschung der Aminosäuren begann im Jahre 1806, als es VAUQUELIN und ROBIQUET gelang, aus Spargel Asparagin als erste Aminosäure zu isolieren (LEHNINGER 1977). WOLLASTON entdeckte 1810 Cystin in Blasensteinen, 1819 konnte PROUST Leucin aus Käse isolieren und 1820 glückte es BRACONNOT, aus einem Hydrolysat der Gelatine Glycin zu gewinnen (FLORKIN 1977). In den nachfolgenden Jahren erfolgte die Isolierung weiterer Aminosäuren, so daß bis zum Ende des 19.Jahrhunderts 13 Aminosäuren bekannt waren.

Der Begriff "Protein" geht auf BERZELIUS zurück, der am Anfang des 19.Jahrhunderts eine Tieren und Pflanzen gemeinsame Grundsubstanz so bezeichnete (LIEBEN 1935). Im Jahre 1838 griff MULDER den Begriff auf und führte erste systematische Untersuchungen (Elementaranalysen) der Proteine durch (LEHNINGER 1977).

Die Struktur der Aminosäuren deckte EMIL FISCHER am Ende des 19.Jahrhunderts auf. 1902 gelang ihm und HOFMEISTER unabhängig voneinander der Nachweis, daß die Proteine aus Aminosäuren zusammengesetzte Polypeptide sind (LEHNINGER 1977). Damit war FISCHERS Hypothese vom Zusammenhang zwischen Aminosäuren, Peptiden und Proteinen bewiesen. Ihm gelang auch die Synthese eines Peptids aus 18 Aminosäuren (FISCHER 1907).

FISCHERS Untersuchungen (1906, 1907) bildeten die Grundlage der weiteren Erforschung von Aminosäuren und Proteinen und der Erkennung ihrer Bedeutung für den tierischen und menschlichen Organismus.
Im Jahre 1907 konnte F.EHRLICH unter anderem aus Fibrin- und Rindermuskelhydrolysaten Isoleucin isolieren, MÜLLER isolierte 1922 Methionin aus Casein und als letzte der 25 Aminosäuren, die in menschlichen Proteinen vorkommen, entdeckten ROSE und Mitarb. 1935 Threonin (FLORKIN 1977).
Insgesamt kennt man bis heute über 50 Aminosäuren. Einige davon sind sehr selten und kommen nur bei Pflanzen und Mikroorganismen vor.

Aminosäuren sind als Bausteine der Proteine die am Aufbau lebender Organismen am stärksten beteiligte Stoffklasse.
Über 90% der Aminosäuren sind im Organismus in den Proteinen gebunden, doch befinden sich in allen Geweben und Körpersäften auch freie Aminosäuren mit spezifischen Aufgaben.
So ist z.B. beta-Alanin eine Vorstufe des Vitamins Panthotensäure, Citrullin und Ornithin dienen als Zwischenstufen bei der Synthese des Arginin und gamma-Aminobuttersäure fungiert als chemisches Agens bei der Leitung von Nervenimpulsen (LEHNINGER 1977).

Sind in einem Molekül bis zu 100 Aminosäuren enthalten

spricht man von einem Polypeptid, darüber von Proteinen. Neben einfach zusammengesetzten Proteinen unterscheidet man noch solche, die außer Aminosäuren eine prosthetische Gruppe enthalten. Diese Gruppen können organische oder anorganische Verbindungen sein (Chromoproteine, Nukleoproteine etc.). Die Proteine sind die häufigsten organischen Moleküle im Organismus. Sie machen 50% und mehr des Trockengewichtes der Zellen aus, im Leber-, Muskel- und Nierengewebe sogar bis 70-80%. Die Zahl der bisher bekannten Proteine beträgt weit über 1000 (BUDDECKE 1974). Funktionell treten sie als Enzyme, Speicherproteine, Transportproteine, Strukturproteine, Schutzproteine und Hormone in Erscheinung (LEHNINGER 1977).

1.2. Bedeutung von Aminosäuren und Proteinen für die Ernährung

In den Jahren 1902-1909 konnten LOEWI, HENDERSON und ABDERHALDEN und Mitarb. am Tier in Fütterungsversuchen die Bedeutung der Aminosäuren für die Ernährung und die körpereigene Proteinsynthese nachweisen, indem sie einzelne Aminosäuren im Futter wegließen. Aus dem Auftreten von Mangelerscheinungen wurde gefolgert, daß der Organismus einige seiner Aminosäuren nicht selbst synthetisieren kann und daher auf die Zufuhr dieser als "essentiell" bezeichneten Aminosäuren

angewiesen ist. Essentielle Aminosäuren sind Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Threonin, Phenylalanin, Tryptophan und Lysin, bei Kleinkindern zusätzlich Arginin und Histidin (STROHMEYER 1976).

Während ein Fett- oder ein Kohlenhydratmangel vom Körper ohne weiteres über längere Zeit toleriert werden, da er diese Nährstoffe selbst bilden kann (STROHMEYER 1976), wird ein Proteinmangel durch Metabolisierung nicht voll ausgeglichen. Die Auswirkungen eines Proteinmangels führen zu dem vor allem bei Kindern in den tropischen und subtropischen Ländern auftretenden Krankheitsbild Kwashiorkor, das bei uns als Mehlnährschaden bekannt ist und durch Überfütterung mit Mehlbreien (STROHMEYER 1976) oder durch Ernährung mit Halb- oder Eindrittelmilchverdünnungen über längere Zeit verursacht wird. BÜRGER (1920) wies als Erster auf eine Afermentie bei langdauerndem Eiweißmangel hin, wenn durch den Abbau der körpereigenen Eiweiße die Fermentbildung beeinträchtigt wird. Andere Folgen des Proteinmangels sind Ödeme, Dermatosen, Pigmentstörungen von Haut und Haaren, Resistenzschwäche durch den Mangel an Globulinen (EDER 1975) bzw. durch die tierexperimentell bewiesene Beeinträchtigung der Phagozytose (GEDIGK 1975a) sowie eine Leberzellverfettung durch einen Mangel an den fettmobilisierenden Aminosäuren Cholin und Methionin (GIESEKING 1976).

1.3. Stoffwechsel der Aminosäuren

Die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine werden im Dünndarm durch proteolytische Enzyme (Exo- und Endopeptidasen) hydrolytisch zu Peptiden und Aminosäuren gespalten, zum größten Teil resorbiert und dann durch einen Um- oder Abbau verschiedenen Verwendungen zugeführt, wobei dem Insulin eine große Bedeutung in der Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen von Muskel- und Fettgewebe zukommt (FROESCH 1974), während Glukagon die Aufnahme von Aminosäuren in die Leber unterstützt (FAJANS 1977).
Abbildung 1 gibt einen Überblick über den allgemeinen Stoffwechsel der Aminosäuren.

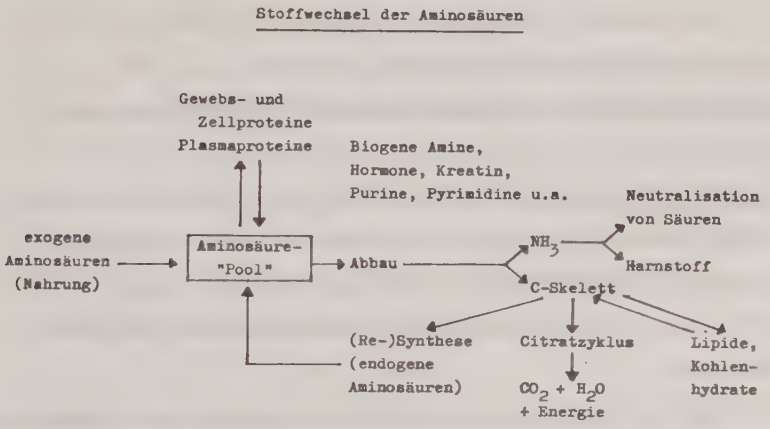


Abb. 1:modifiziert nach BUDDECKE,E.,Grundriß der Biochemie 4.Auflage, Verlag De Gruyter, Berlin-New York 1974

Ein Großteil der Aminosäuren wird in die körpereigene Proteinbiosynthese eingeschleust, deren Hauptort die Leber ist. Dies konnte Whipple (1942) in Fütterungsversuchen mit radioaktiv markierten Aminosäuren nachweisen.
Nieren, Darmwand und Skelettmuskulatur spielen im Aminosäurenstoffwechsel bzw. bei der Proteinbiosynthese eine untergeordnete Rolle (CANNON 1949, LEHNINGER 1977).
Die in der Leber gebildeten Plasmaproteine sind u.a. die Albumine und die zu den Plasmalipoproteinen zählenden $Alpha_1$-, $Alpha_2$- und Beta-Globuline. Dagegen werden die zur Antikörperfraktion zählenden Gamma-Globuline in den Plasmazellen, der Milz, den Lymphknoten, dem Knochenmark und in den v.Kupfferschen Sternzellen der Leber gebildet.
Die in der Blutbahn zirkulierenden Proteine stehen mit den Proteinen im extravaskulären (interstitiellen und intrazellulären) Raum in konstantem Austausch (SCHOENHEIMER und Mitarb. 1939).
Die Aufgabe der Plasmaproteine ist u.a. die Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes, die Pufferung des Blutes und als Trägerproteine der Transport wichtiger Substanzen zur Bedarfsstelle und der Abtransport von Stoffwechselprodukten (FRICK 1974).
Die Proteinsynthese wird bei einem Insulinmangel durch direkte Einwirkung von Insulin auf die Ribosomen verlangsamt (WOOL und Mitarb. 1967).

Innerhalb der Gewebs- und Zellproteine kann der Austausch einer einzelnen Aminosäure tiefgreifende biochemische und physiologische Folgen haben. Viele Hämoglobinopathien, Enzymopathien und Strukturanomalien beruhen auf einem solchen Molekülfehler bei der Proteinsynthese (MÄRKLI 1976).
Nach neueren Untersuchungen ist die Amyloidose auf eine Dysfunktion der Proteinsynthese in den Zellen des Retikulohistiozytären Systems zurückzuführen (GIESEKING 1976).
Es kommt zu Proteinniederschlägen in verschiedenen Geweben und Organen.

Ein kleinerer Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Aminosäuren wird für die Synthese anderer Zellbestandteile und Wirkstoffe verwandt.
So entstehen z.B. durch eine Dekarboxylierung biogene Amine, die aufgrund pharmakologischer Wirkungen (Histidin→Histamin), als Bestandteil von Coenzymen (Cystein→Cysteamin, Baustein des Acetyl-CoA) oder als Vorstufen von Hormonen (Tryptophan →Serotonin) große physiologische Bedeutung haben. Die Aminosäure Glycin ist für die Synthese des Protoporphyrins und damit für die Hämoglobinsynthese unerläßlich.

Beim Abbau der Aminosäuren kann die Aminogruppe auf Zwischenprodukte des Stoffwechsels übertragen, und damit zur Biosynthese anderer Aminosäuren verwandt werden. Durch diese Trans-

aminierung kann der Körper die nicht-essentiellen Aminosäuren synthetisieren. Dabei wird die Aminogruppe einer Aminosäure unter der Einwirkung von Transaminasen (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) auf eine alpha-Ketosäure (alpha-Ketoglutarat, Oxalessigsäure) übertragen, wodurch eine andere Aminosäure (Glutaminsäure, Asparaginsäure) entsteht.

Die beim Abbau von Aminosäuren freiwerdenden Aminogruppen können aber auch im Harnstoffzyklus zur Synthese von Harnstoff verwandt, und so über die Nieren ausgeschieden werden. Im Harnstoffzyklus, der unter der Mitwirkung der Aminosäuren Arginin, Ornithin, Citrullin und Asparaginsäure abläuft, werden im Endeffekt zwei Aminogruppen an ein Molekül CO_2 gebunden. Er dient der Entgiftung sowohl des im Eiweißstoffwechsel entstehenden, als auch des aus verschiedenen Quellen des Körpers (z.B. dem Intestinaltrakt) anfallenden Ammoniaks. Ein Mangel an den am Harnstoffzyklus beteiligten basischen Aminosäuren (z.B. bei Proteinmangel) führt zu einem massiven Anstieg des Blutammoniaks (SCHMID 1976) mit all seinen deletären Folgen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß es bei chronischer Niereninsuffizienz durch eine Störung der Ausscheidung zu einem Harnstoffanstieg im Blut kommt. Da die Harnstoffproduktion aber von der Konzentration seiner Vorstufen in der Leber und damit vom Eiweißstoffwechsel abhängt, kann durch die Einschränkung des Proteinkatabolismus der Harnstoffspiegel

gesenkt werden. Dabei kommt einer geeigneten Eiweiß- bzw. Aminosäurendiät entscheidende Bedeutung zu (HODLER und VORBURGER 1976).

Das nach Desaminierung der Aminosäuren zurückbleibende Kohlenstoffgerüst kann über den Zitratzyklus zu CO_2 und Wasser oxidiert werden.
Damit können Aminosäuren ebenso wie Glukose oder die Fettsäuren der Energiegewinnung der Zelle dienen. Die Verwendung von Proteinen zur Energiegewinnung ist jedoch ein sehr unökonomischer Vorgang und läuft wahrscheinlich nur deshalb ab, weil gewisse Aminosäuren als Lieferanten für 3C-Fragmente bei der Gluconeogenese in Frage kommen (GRUBER und RITTMANN 1976).
Die Aminosäuren können über Pyruvat und Acetyl-CoA, oder, nach Umwandlung in Zwischenschritte des Zitratzyklus, direkt in den Zyklus eingeschleust werden.
Einen Überblick über die Verstoffwechselung der verschiedenen Aminosäuren im Zitratzyklus gibt Abbildung 2.
Der Zitratzyklus ist nicht nur zur Aufrechterhaltung der Gluconeogenese, sondern auch des Harnstoffzyklus notwendig (BUDDECKE 1974).

Nach Desaminierung in der Leber kann das stickstofffreie

Beziehungen des Citratzyklus zu anabolen und katabolen Stoffwechselwegen

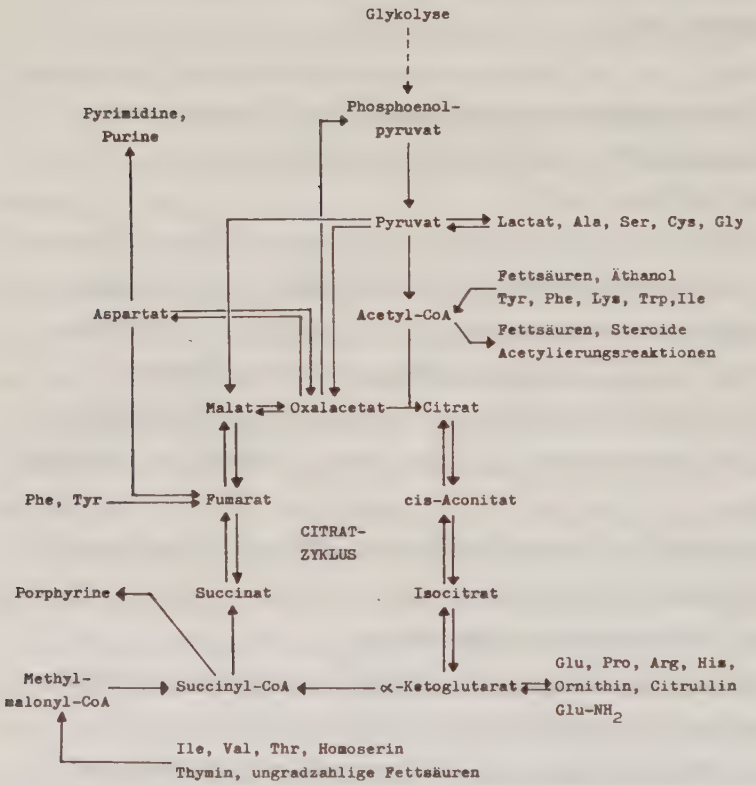


Abb. 2:Beziehungen des Zitratzyklus zu anabolen und katabolen Stoffwechselwegen, aus:BUDDECKE,E., Grundriß der Biochemie, 4.Auflage, Verlag De Gruyter Berlin-New York 1974

Kohlenstoffgerüst der Aminosäuren auch zur Bildung von Kohlenhydraten und Lipiden herangezogen werden. Dementsprechend erfolgt eine Einteilung in glukoplastische, ketoplastische und schwach ketoplastische und gleichzeitig glukoplastische Aminosäuren (MÄRKLI 1976).

glukoplastisch :	Glycin, Valin, Serin, Cystin Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Arginin, Alanin
ketoplastisch :	Leucin, Isoleucin
ketoplastisch und glukoplastisch:	Tyrosin, Phenylalanin

Tab.1: Einteilung der Aminosäuren in glukoplastische und ketoplastische

Die glukoplastischen Aminosäuren bilden Pyruvat oder Zwischenschritte des Zitratzyklus, die ketoplastischen werden über Acetessigsäure umgebaut.

1.4. Störungen im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel

Alle genetischen Krankheiten stellen in gewissem Sinne Störungen des Proteinstoffwechsels dar. Wird in ein Molekül durch eine Genveränderung eine andere Aminosäure eingebaut, kommt es zur Bildung eines veränderten Proteins und kann

somit zur Ausbildung von Krankheitserscheinungen führen. Ein klinisches Beispiel dafür ist die Sichelzellanämie, bei der das für die Hämoglobinsynthese verantwortliche DNS-Molekül eine falsche Information enthält. Dadurch wird in die beta-Hämoglobinkette Valin anstatt Glutaminsäure eingebaut (EDER 1975).

Die Medizin kennt heute eine Vielzahl von Aminosäurenstoffwechselstörungen. Sie entstehen durch vererbliche, spezifische Defekte in der Synthese, dem Abbau oder dem Membrantransport von einzelnen Aminosäuren (SMITH 1977).

Zu Krankheitserscheinungen führen dabei die vor dem Defekt aufgestauten Metabolite (z.B. Ahorn-Sirup-Krankheit mit einem Aufstau von Leucin, Isoleucin und Valin), oder auf Stoffwechselnebenwegen entstehende Metabolite (z.B. bei Homocystinurie), oder die Verminderung des normalerweise hinter dem Block auftretenden Produktes (z.B. bei Albinismus) (SMITH 1977, MÄRKLI 1976).

Die Stoffwechselstörungen der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin sind besonders gut erforscht. Sie verursachen eine Vielzahl von Krankheitsbildern (Abbildung 3).

Erwähnenswert ist, daß bei der Phenylketonurie der erhöhte Phenylalaninspiegel Auswirkungen auf die Plasmaspiegel und den Stoffwechsel fast aller Aminosäuren hat : 1.) eine Hemmung im Tryptophanstoffwechsel, 2.) eine Resorptionseinschränkung für Leucin, Arginin und andere Aminosäuren, sowie

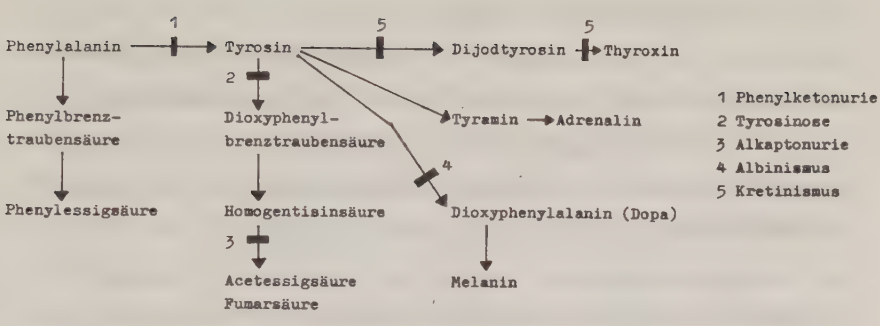


Abb. 3: modifiziert aus EDER,M. und GEDIGK,P., Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Auflage
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

3.) eine Störung des Transportes und des Einbaus von Aminosäuren in Gewebeproteine (SCHMIDT E. und F.W. 1976).
Bei allen diesen Krankheiten kommt der Untersuchung des Verteilungsmusters der Aminosäuren im Blut und im Urin entscheidende diagnostische und therapeutische Bedeutung zu. Die krankheitsauslösenden, erhöhten Aminosäurenspiegel können durch geeignete Diäten (phenylalaninfrei bei Phenylketonurie, methioninarm und cystinreich bei Homocystinurie) gesenkt werden. Damit kann die Krankheit verhindert, bzw. ihr Verlauf gemildert werden.

Viele pathologische Bedingungen führen zu ausgeprägten Störungen im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel. Dazu gehören Hungerzustände, Streß, Trauma, Blutungen, Verbren-

nungen, Infektionen sowie operative Eingriffe.
Übersteigt der Energiebedarf des Körpers die Energiezufuhr, sei es durch einen gesteigerten Bedarf oder eine verminderte Zufuhr, wird auf körpereigene Energiereserven zurückgegriffen. Nach dem Verbrauch der Glykogenreserven werden das Fettgewebe und die Proteine zur Energiegewinnung herangezogen.
Die Proteinmobilisierung betrifft die Muskulatur, das Blut, die Leber, die Nieren und das Pankreas. Aus den freigesetzten Aminosäuren wird dann über die Glukoneogenese Glukose hergestellt (vgl. Abbildung 2).
Die Gluconeogenese ist praktisch eine Umkehrung der Glykolyse und soll in Notfallsituationen die Glukosezufuhr zum Gehirn sicherstellen. Neben den glukoplastischen Aminosäuren (vgl. Tabella 1) werden in geringerem Ausmaß auch Glycerin und Milchsäure zu Glukose aufgebaut.
Die Mobilisierung und der Abbau von Proteinen und die Gluconeogenese werden unter dem Einfluß der Glukokortikoide gefördert (FAJANS 1977), was in Streßsituationen die Hauptursache des Proteinkatabolismus sein dürfte. Glukagon stimuliert die Gluconeogenese, indem es die Aufnahme von Aminosäuren in die Leber steigert, gleichzeitig aber den Einbau der Aminosäuren in Leberprotein verhindert (FAJANS 1977).
Demgegenüber bremst Insulin die Proteolyse, die Aminosäurenfreisetzung und die Gluconeogenese (CAHILL 1977).
Bei Verbrennungen oder Blutungen werden in großem Umfang

Organproteine abgebaut, um z.B. die verlorengegangenen Plasmaproteine zu ersetzen.
Auch im Schock kann man eine gesteigerte Eiweißmobilisierung aus der Skelettmuskulatur beobachten. Wegen einer gestörten Aminosäurenverwertung in der Leber kommt es jedoch zu einem Anstieg der Aminosäuren im Blut (VERAGUT und Mitarb. 1976).
Die Proteinmobilisierung führt somit zu einer Mobilisierung von Aminosäuren, wodurch sich die Plasmaspiegel verändern und damit Rückschlüsse auf das Ausmaß der Proteolyse bzw. der Beeinträchtigung des Intermediärstoffwechsels zulassen.
Viele Forscher untersuchten daher die Spiegel der Plasmaaminosäuren bei den verschiedensten Krankheitszuständen: LEVENSON und Mitarb. (1955) bei 5 schwer verwundeten Soldaten, deren Trauma durch eine Sepsis und ein Nierenversagen noch kompliziert wurde, LA BROSSE und Mitarb. (1967) bei 55 Patienten im Schock verschiedener Genese, WOOLF und Mitarb. (1976) bei Patienten mit postoperativen Infektionen und bei Patienten mit Frakturen und VAIDYANATH und Mitarb. (1978) bei septischen Hunden vor und nach Glukoseinfusion.
Bei allen Untersuchungen kam es zu signifikanten Veränderungen der Konzentrationen einzelner Aminosäuren im Vergleich mit gesunden Patienten bzw. Versuchstieren.
Um die Ursache des Proteinkatabolismus zu finden, untersuchten O'DONNELL und Mitarb. (1976) die Plasmaspiegel sowie den

arteriovenösen Austausch von Aminosäuren und anderen Energiesubstraten in den Beinen von 16 septischen Patienten und fanden heraus, daß die Aminosäuren zur Deckung eines peripheren Energiedefizits herangezogen werden.
Bei Peritonitis oder Septikämie kann die Proteinmobilisierung zu einem so schweren Proteinabbau führen, daß lebensbedrohliche Zustände daraus resultieren können (CAHILL 1977).

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß es bei vielen Krankheiten Eiweißverluste gibt, die unbedingt ersetzt werden müssen, um eine gefährliche Beeinträchtigung der Vitalfunktionen zu vermeiden.
Durch die Bestimmung des Plasmaspiegels der einzelnen Aminosäuren ist es möglich, Dysregulationen frühzeitig zu erkennen und entsprechend durch Diät oder Infusionen auszugleichen.
Dem ungezielten Ersatz durch Blut- oder Plasmaproteinlösungen ist jedoch der gezielte Einsatz von Aminosäurenlösungen vorzuziehen, da man hierbei Aminosäurenverwertungsstörungen, wie sie z.B. bei Urämie (KULT 1978) auftreten, berücksichtigen kann. Ebenso kann verhindert werden, daß Aminosäuren zugeführt werden, die schon einen erhöhten Plasmaspiegel aufweisen und damit, wie im Falle der Phenylketonurie, Auswirkungen auf den Stoffwechsel anderer Aminosäuren haben.

2. ENDOTOXIN

2.1. Bedeutung und Definition

Infektionen, ob als Ursache oder im Verlauf einer Erkrankung auftretend, können in der Medizin und speziell in der Chirurgie ernste Komplikationen darstellen, da sie zum Ausgangspunkt einer Bakteriämie werden können. An der schädigenden Wirkung der Bakterien sind sie selbst oder ihre Toxine, Ekto- oder Endotoxine, maßgeblich beteiligt.
Endotoxine sind Zellwandbestandteile grampositiver, wie gramnegativer Bakterien, die bei der Auflösung der Bakterienzelle frei werden und durch ihre Antigenität und Toxizität zu reaktiven Erscheinungen im Körper des Wirtes Anlaß geben.

2.2. Chemische Zusammensetzung und biologische Wirkungen

Seit über einem Jahrhundert sind chemische und biologische Eigenschaften bakterieller Endotoxine Gegenstand von Untersuchungen (ELIN und WOLFF, Übersichtsarbeit 1976):
so entdeckte WHITE 1927 agglutinierende Substanzen auf der Oberfläche gramnegativer Bakterien, SHWARTZMAN beschrieb 1928 bei Kaninchen eine schwere hämorrhagische Nekrose der Haut

nach intrakutaner und, 24 Stunden später, intravenöser Applikation eines Kulturfiltrates von Salmonella typhi, und PRIGGE (1932) stellte fest, daß das Diphterietoxin eine "Leibessubstanz" der Bakterien ist, und das gleiche Krankheitsbild hervorrufen kann.
BOIVIN und Mitarb. gelang 1933 die Extraktion und Isolation von Endotoxin. Sie wiesen nach, daß dieser Komplex Träger sowohl der antigenen, als auch der toxischen Eigenschaften ist.
Durch verfeinerte chemische Methoden gelang es schließlich, die Struktur des Endotoxin als ein aus einem Protein-Kohlenhydrat-Lipoid-Komplex bestehendes Makromolekül aufzuklären (WESTPHAL und LÜDERITZ 1954), wobei die aus mehr als 20 verschiedenen Zuckern aufgebaute Polysaccharidstruktur die antigene Komponente (BUDDECKE 1974), und das mit Fettsäuren veresterte Phospho-Diglukosamin des Lipoid-A-Anteils die toxische Komponente darstellt (RIETSCHEL und Mitarb. 1972).

Endotoxin zeigt, je nach Abwehrlage und Begleiterkrankungen des betroffenen Organismus, sowie der applizierten Menge vielfältige Wirkungen bis hin zum Endotoxinschock.
Bei den meisten Spezies verursacht Endotoxin eine vorübergehende Leukopenie durch eine Margination der Leukozyten entlang des Gefäßendothels (PETERSDORF 1977a), gefolgt von einer ausgeprägten Leukozytose durch Freisetzung aus dem Knochen-

mark (DALE 1977).
Bei Mäusen konnte nach Endotoxininjektion ein signifikanter Ortswechsel der Erythropoese vom Knochenmark zur Milz nachgewiesen werden, die durch die Leukozytenhyperplasie im Knochenmark ausgelöst sein könnte (FRUHMAN 1966/1967).
Nach intravenöser Applikation von Endotoxin findet man nach drei bis vier Tagen zirkulierende Antikörper gegen die entsprechenden Lipopolysaccharide, wobei die Immunantwort anfangs aus Immunglobulinen der Klasse M besteht, innerhalb weniger Tage jedoch auch Antikörper der Ig G- und Ig A-Klasse nachweisbar sind (ROSSEN und Mitarb. 1967).
Endotoxin aktiviert das Komplementsystem sowohl über den sogenannten klassischen Weg, als auch über den Bypass über Properdin (FINE 1974, WARNATZ 1976). Nach SCHUMER (1974) verursacht diese Aktivierung die Bildung einer Vielzahl biologisch aktiver Mediatoren, auch chemotaktischer Faktoren und Anaphylatoxinen, welche ihrerseits die Freisetzung von Histamin und Serotonin aus Leukozyten und Geweben induzieren.

Seit der Endotoxinschock 1951 beim Menschen erstmals beschrieben wurde (WAISBREN 1951), waren seine Pathogenese und seine Auswirkungen Gegenstand intensiver Forschung.
Die Pathogenese ist bis heute nicht eindeutig geklärt.
Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über die vermutliche Pathogenese des Endotoxinschocks.

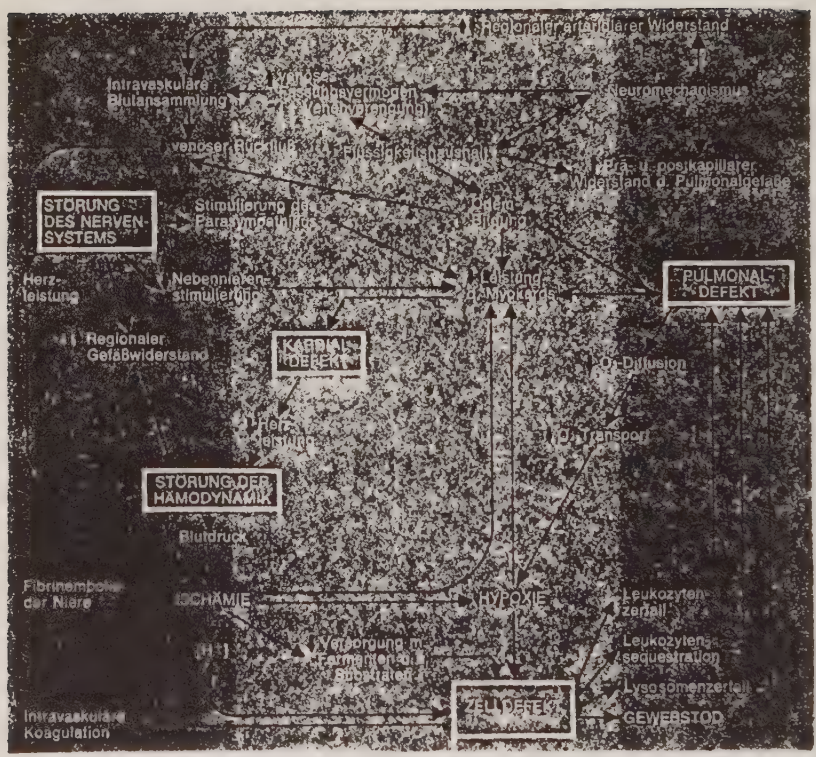


Abb.4: Vermutliche Pathogenese des Endotoxinschocks
aus: HINSHAW,L.B., Schockparameter - diagnostische Bedeutung in der Unfallchirurgie, Therap. Berichte 46, 113 (1974)

In die Blutbahn gelangte Endotoxine werden zunächst rasch von den fixierten Phagozyten des retikuloendothelialen Systems aufgenommen (PETERSDORF 1977a).

HOWARD (1959) beschrieb sogar eine Aktivierung des RES.

Durch eine Schädigung der Thrombozyten mit Freisetzung von gerinnungsaktiven Substanzen wie ADP und der Plättchenfaktoren 3 und 4 (HOROWITZ und Mitarb. 1962), sowie durch die direkte Aktivierung des Gerinnungsfaktors XII (Hageman-Faktor) (MORRISON und COCHRANE 1974) kommt es zur disseminierten intravasalen Gerinnung und der Ausbildung von Mikrothromben, die für die Ischämie der terminalen Strombahn wesentlich sind (GEDIGK 1975b).

Die Aktivierung des Hageman-Faktors bewirkt über Kallikrein eine Aktivierung von Bradykinin (PETERSDORF 1977b). Dieses vermindert in Verbindung mit Histamin und Serotonin, sowohl durch eine Steigerung der Kapillarpermeabilität mit Volumensequestration, als auch durch eine venöse Konstriktion mit speziesabhängigem venösen Pooling, den Rückfluß des Blutes zum Herzen (SCHUMER 1974, AHNEFELD und Mitarb. 1970). Außerdem wird durch die direkte Einwirkung von Endotoxin auf das Myokard (CHO 1972) die Herzauswurfleistung vermindert, woraus ein Abfall des Blutdruckes und der peripheren Perfusion resultieren. Zusätzlich werden endogene Katecholamine zur Kompensation des Blutdruckabfalls freigesetzt (AHNEFELD und Mitarb. 1970), die durch eine katecholamininduzierte arteriovenöse Konstriktion zu einer ineffektiven Gewebeperfusion mit metabolischer Azidose und Parenchymschäden führen (PETERSDORF 1977b), was die Entstehung von Thrombozyten- und Erythrozytenaggregaten im Kapillargebiet begünstigt

(GEDIGK 1975b).
Durch die Hypoxie und die Vasokonstriktion kommt es außerdem zu einer Blockade des RES (FINE 1970), so daß weder Endotoxin noch die Gerinnunsprodukte mehr aufgenommen werden können. Sowohl durch die zelluläre Hypoxie mit Ruptur der Lysosomenmembran (CRISTY 1971), als auch durch eine direkte Labilisierung der Lysosomenmembran durch Endotoxin (GEDIGK und TOTOVIC 1975) tritt eine Freisetzung von lysosomalen Enzymen auf, die u.a. bei der Bildung von Peptiden (z.B. dem myocardial depressant factor MDF) eine entscheidende Rolle spielen (LEFER 1970).

Zu schwerwiegenden Veränderungen des Zellstoffwechsels führen einerseits die mangelnde Sauerstoffzufuhr durch die Störung der Mikrozirkulation, andererseits kann Endotoxin direkt in die metabolischen Vorgänge in der Zelle eingreifen (McGIVNEY und BRADLEY 1977).
SCHUMER (1974) stellte fest, daß Serotonin den Metabolismus der Zelle beeinflussen kann, indem es die zelluläre Energieproduktion (oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien) behindert. Im gleichen Sinne wirkt die im Endotoxinschock von BERRY und SMYTHE (1964) festgestellte Störung des Leber-Tryptophanstoffwechsels, da dessen Endprodukt Nikotinsäure ein Bestandteil des Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Moleküls ist, das für die Substrateinschleusung in die Atmungskette

unabdingbar ist.

Die katecholamininduzierte Bereitstellung von Energiestoffen führt zu einer gesteigerten Lipolyse mit einem Anstieg der Spiegel von freien Fettsäuren und Triglyceriden, sowie zu einer initialen Hyperglykämie (GARCIA-BARRENO und BALIBREA 1978). Nach der Entleerung der Glycogenspeicher kommt es zu einem ausgeprägten Abfall des Blutzuckers (JEFFRIES 1969). Dies wird noch beschleunigt durch den Insulin-ähnlichen Effekt von Endotoxin, der die Utilisation aller verfügbaren Glukose und Aminosäuren steigert (DRUCKER und Mitarb. 1968). Die Ursache der Hypoglykämie scheint nach SHANDS und Mitarb. (1969) auch eine Behinderung der Gluconeogenese aus nicht-kohlenhydrat-Quellen zu sein.

Eine Störung der Gluconeogenese durch Endotoxin fanden ebenso LA NOUE und Mitarb.(1968), sowie GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978). O'DONNELL und Mitarb.(1975) sehen die Ursache dafür darin, daß Endotoxin die hepatischen Enzyme der Gluconeogenese, wie Phosphoenolpyruvat Carboxykinase hemmt, wodurch die Umwandlung von Laktat und Alanin zu Glukose begrenzt wird. Außerdem wird durch ein Versagen der Aufnahme von Alanin in die Leber ein Anstieg der Aminosäurenkonzentrationen im Endotoxinschock verursacht (GARCIA-BARRENO und BALIBREA 1978).

3. FRAGESTELLUNG

Durch die Fortschritte bei der Infusionstherapie ist es heute möglich, gezielt Aminosäuren einzusetzen, um die Dysregulationen auch einzelner Aminosäuren zu behandeln.
In Kenntnis der Bedeutung des Protein- und Aminosäurenmetabolismus bei sehr vielen Erkrankungen wurde dieser von verschiedenen Autoren auch beim septischen- und Endotoxinschock untersucht (WOOLF und Mitarb. 1976, O'DONNELL und Mitarb. 1975 und 1976, VAIDYANATH und Mitarb. 1976 und 1978), jedoch meist mit nur wenigen Aminosäuren als Beispiele.
In der vorliegenden Arbeit wurden nun beim Hund die durch Endotoxin verursachten Veränderungen der Plasmaaminosäurenspiegel für 16 Aminosäuren untersucht.

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Alle Versuche wurden am Ganztier durchgeführt, um die physiologischen Verhältnisse im lebenden Organismus zu erhalten.
Die Endotoxinämie wurde durch die Infusion von Coli-Endotoxin nachgeahmt.

4.1. Versuchsanordnung

Für die Untersuchungen wurden 11 männliche und weibliche Bastardhunde verschiedener Rassen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 26 kg verwandt.
20 Minuten nach Prämedikation mit 0,15 ml/kg KG Combelen^{R} erfolgte mit 8,5 ml/kg KG Trapanal^{R} und 8 mg/kg KG Lystenon^{R} die Einleitung der Narkose. Die Tiere wurden mit einem Trachealtubus intubiert und über einen Engström-Respirator mit einer Frequenz von 20 Atemzügen/min maschinell beatmet. Die Lachgas- und Sauerstoffzufuhr erfolgte während der Versuchsdauer in einem konstanten Verhältnis von 1:2. In stündlichem Abstand erhielten die Tiere 8 mg/kg KG Lystenon^{R} zur für die maschinelle Beatmung notwendigen Relaxation.
Die narkotisierten Tiere wurden in Rückenlage auf einem Operationstisch fixiert. Unter die Tiere wurde eine mit Wasser durchströmte Wärmematte gelegt, wodurch konstant

eine Temperatur von 37° C gewährleistet war, um eine Unterkühlung zu verhindern.
Beidseitig wurden die beiden Femoralisgefäße freigelegt und mit PVC-Kathetern kanüliert. An den Katheter der rechten A. femoralis wurde ein Statham-Druckaufnehmer (Typ P 23 Db) angeschlossen und auf einem Zeigeranzeigegerät (Hellige-Programm 19) für RR Nr. 206 010 kontinuierlich der Blutdruck dargestellt. In die rechte V. femoralis wurden stündlich 8 ml/kg KG physiologische Kochsalzlösung infundiert, die Blutentnahme für die laborchemischen Untersuchungen erfolgte aus den linken Femoralisgefäßen. Über, an den 4 Extremitäten subcutan eingestochene, Nadelelektroden wurde die zweite Extremitätenableitung des EKG's abgeleitet und durch den Hellige Vorverstärker EKG/Puls 206030, Filter 5 K, auf dem Hellige Kardiaskop 930044 kontinuierlich dargestellt.

4.2. Versuchsmodell

Von den Versuchstieren dienten 5 als Kontrollgruppe, um den Einfluß der Narkose bzw. der Versuchsbedingungen auf die Meßdaten festzustellen.
Diese Tiere wurde, wie oben beschrieben, narkotisiert und maschinell beatmet, die Femoralisgefäße wurden ebenfalls freigelegt. Die Blutentnahme erfolgte zum Zeitpunkt 0

(Kanülierung der Femoralisgefäße) und anschließend alle 90 min bis zum Ablauf von 7,5 Stunden. In dieser Zeit erhielten die Tiere lediglich die oben genannte 0,9 %ige Kochsalzlösung.

Mit den 6 Versuchstieren des Endotoxinmodells wurde ebenso verfahren wie oben beschrieben. Diese Hunde erhielten nach der Kanülierung der Femoralisgefäße 3 mg/kg KG Coli-Endotoxin in einer 0,9 %igen Kochsalzlösung über 60 min intravenös infundiert. Zur Anwendung kam: Lipopolysaccharide W E. coli Nr. 026: B 6 der Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA. Die erste Blutentnahme erfolgte zur Bestimmung der Ausgangswerte sofort nach Endotoxingabe und danach alle 90 min, zuletzt im präfinalen Stadium, dessen Kriterien Blutdruckabfall und Bradyarrhythmie waren.
Wie die Kontrollhunde erhielten die Tiere des Endotoxinmodells Infusionen physiologischer Kochsalzlösung.

4.3. Biochemische Methoden

Bei den Blutentnahmen wurden, arteriell und venös, nach Vorabzug von 5 ml, mit einer Plastikspritze (Braun) 30 ml Blut entnommen. Zur Laktat- und Pyruvat-Bestimmung wurden davon 5 bzw. 2 ml verbraucht. Der Rest wurde in Plastikröhrchen gefüllt, in einer Christ-Kühlzentrifuge bei -2° C und 4500 U/min 10 Minuten zentrifugiert, dekantiert und bis zur Weiterverarbeitung auf Eis gelegt. Das vorabgezogene Blut wurde den Hunden wieder zugeführt. Anschließend wurden die Katheter jeweils mit 2 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung gespült, in der pro 20 ml 5000 IE Heparin enthalten waren.
Nach dem Testverfahren der Firma Boehringer Mannheim wurden bestimmt: Laktat (Nr. 15972), Pyruvat (Nr. 15973) und Gesamt-Eiweiß (Nr. 15899). Die in Klammern angegebenen Nummern spezifizieren den jeweils benutzten Monotest.

Zur Bestimmung des Plasmaaminosäurengehaltes im venösen Blut wurde 1 ml Plasma mit 10 ml 10 %iger Trichloressigsäure versetzt, geschüttelt und anschließend 15 min bei 5000 U/min abzentrifugiert. Vom Überstand wurde 1 ml entnommen und zur Extraktion von überschüssiger Trichloressigsäure in einem Glasröhrchen 5 Mal mit je 5 ml Äther ausgeschüttelt. Anschließend erfolgte in einem Exsikkator in 15 minütigem Vakuum die Entfernung von Ätherresten. Das so gewonnene Plasmaaminosäurengemisch wurde bis zur Untersuchung im

Aminosäurenanalyzer eingefroren.

Bei der Weiterverarbeitung wurden jeweils 50 µl Plasma mit 200 µl einer Pufferlösung versetzt, in der pro 10 Liter 196 g Natriumzitrat, 184 ml 32 %iger Salzsäure, 200 ml Thiodiglykol und 1 ml Caprylsäure enthalten waren, und in den Aminosäurenanalyzer Modell 600 der Firma Biotronik München eingegeben. Dieser arbeitet nach dem Einsäulenverfahren mit einem Programm für Proteinhydrolysate. Bei der ausgedruckten Elutionskurve ist die Fläche unter dem "peak" jeder Aminosäure proportional der jeweiligen Aminosäurekonzentration. Das Verhältnis von Fläche zu Konzentration konnte mittels Testgemischen bestimmt werden, die 2,5 nmol jeder Aminosäure enthielten und sowohl vor Versuchsbeginn, als auch in bestimmten Abständen zwischen den Analysen im Analyzer untersucht wurden.

Folgende Aminosäuren wurden bestimmt:

Asparaginsäure (Aspartat), Threonin, Serin, Glutaminsäure (Glutamat), Prolin, Glycin, Alanin, Valin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin, Lysin und Arginin.

Die Signifikanzen wurden mit dem student's t-Test ermittelt.

4.4. Verwendete Geräte

Engström Respirator, Modell MIVAB Nr. 473

Statham-Druckelement, Hellige Nr. P 23 Db

Zeigeranzeigegerät für RR Hellige-Programm 19, Nr. 20610

Hellige-Kardioskop, Nr. 930044

Kühlzentrifuge Christ Osterode

Aminosäurenanalyzer Modell 600 der Fa. Biotronik München

Rechner, Firma Digital Equipment, Modell PDP 11/40

5. ERGEBNISSE

5.1. Vorbemerkungen

Um den Einfluß von zufälligen, systematischen und individuellen Fehlern auf die Meßdaten möglichst gering zu halten, erfolgten die einzelnen Verarbeitungsschritte der Blutseren jeweils am gleichen Tag durch die gleiche Personengruppe. Trotz exakt eingehaltener Versuchsbedingungen trat jedoch sowohl in der Kontrollgruppe, als auch im Endotoxinmodell eine relativ breite Streuung der Ergebnisse auf. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Versuchstiere selbst interindividuelle Schwankungen bezüglich Rasse, Geschlecht, Alter, Konstitution und Ernährungszustand aufwiesen. Trotz dieser Erschwernisse zeigten die untersuchten Aminosäuren jedoch eine gleichsinnige Tendenz im Versuchsverlauf.

Im Endotoxinmodell kam es zu einer Spaltung der Versuchstiere in zwei Gruppen, die auf die verschiedene Reaktion der Tiere auf die Endotoxininfusion (LD 50) zurückzuführen war.

Von den untersuchten Hunden starben zwei innerhalb kurzer Zeit nach der Endotoxininfusion, während die anderen vier die Versuchsdauer überlebten. Kriterium für die Endotoxinämie war der Blutdruckabfall, da die applizierte Endotoxinmenge von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht der LD 50 entspricht (McLEAN 1970).

Die 5 Kontrollversuche wurden durchgeführt, um den Einfluß

von Narkose und Versuchsbedingungen auf die untersuchten Parameter festzustellen.
Die Resultate der Aminosäuren-, Gesamt-Eiweiß-, Laktat- und Pyruvat-Untersuchungen sind zusammengefaßt auf den Seiten 54 ff tabellarisch und auf den Seiten 59 ff graphisch dargestellt.

5.2. Kontrollversuche (n = 5) (Tab.S.54f, Abb.S.59f)

In den Kontrollversuchen zeigte sich, daß durch die Narkose und/oder die Versuchsbedingungen einzelne Meßdaten beeinflußt wurden. Da aber die Resultate des Endotoxinmodells in Relation zu diesen Grundbedingungen betrachtet werden müssen, sollen die Kontrollversuche zuerst besprochen werden.
Während die Pyruvat-Werte während der Versuchsdauer eine gering abfallende Tendenz zeigten, stiegen die arteriellen und venösen Laktat-Spiegel in den ersten 1,5 Stunden vorübergehend um 50 % an. Im weiteren Verlauf sanken die Werte wieder ab und lagen bei Versuchsende unter den Ausgangswerten.
Der Gesamteiweiß-Gehalt fiel im gesamten Versuchszeitraum leicht ab.
Die Aminosäuren verhielten sich uneinheitlich, konnten aber ihrem Verhalten nach in 3 Gruppen eingeteilt werden:
a) zu Schwankungen der Werte im Bereich der Standardabweichung

während der gesamten Versuchsdauer kam es bei Asparaginsäure (Aspartat), Phenylalanin und Histidin,

b) eine Abnahme der Werte nur innerhalb der ersten 1,5 Stunden, dann geringe Veränderungen im Bereich der erniedrigten Werte konnten bei Threonin, Glutaminsäure (Glutamat), Glycin, Valin, Isoleucin, Leucin und Tyrosin festgestellt werden,

c) eine stetige Abnahme der Werte während des Versuchsablaufs bis auf 62 % der Ausgangswerte wurde bei Alanin, Prolin, Methionin, Lysin und Arginin gefunden.

Für die Aminosäure Serin konnten wegen technischer Schwierigkeiten keine Werte ermittelt werden.

5.3. Versuchsmodell Endotoxin (n=2 n=4)(Tab.S.56f,Abb.S.61f)

Wie bereits erwähnt, kam es nach der Gabe von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht Endotoxin durch die verschiedene Reaktionsweise der Tiere zu einer Aufspaltung des Versuchsmodells in zwei Gruppen. Bei zwei Hunden erfolgte sofort eine heftige Reaktion mit Absinken des Blutdrucks um 44 %. Die Überlebenszeit dieser Tiere betrug eine Stunde.

Demgegenüber war der Versuchsverlauf bei den vier länger überlebenden Tieren phasenhaft.

Bei den Hunden mit der kurzen Überlebenszeit stiegen die Pyruvat-Werte venös um 67 % und arteriell um 79 % an. Mit der Erhöhung der venösen Laktat-Spiegel um 27 % und der arteriellen um 314 % steigerte sich der Laktat/Pyruvat-Quotient um das 2,5fache. Während der Gesamteiweiß-Gehalt des Serums um 44 % abfiel, war das Verhalten der Aminosäuren wiederum uneinheitlich und konnte in 3 Gruppen eingeteilt werden:

a) ein deutlicher Anstieg war bei Asparaginsäure (Aspartat), Glutaminsäure (Glutamat), Prolin, Alanin und Serin zu verzeichnen,
b) eine Abnahme der Werte fand sich bei Arginin,
c) bei den meisten Aminosäuren traten Schwankungen im Bereich der Standardabweichung auf, wobei dennoch eine ansteigende Tendenz bei Glycin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin und Histidin, und eine abfallende Tendenz bei Threonin zu verzeichnen war; Serin, Valin und Phenylalanin verhielten sich indifferent.

Bei den 4 Tieren mit der längeren Überlebenszeit zeigten die Meßdaten nach der Endotoxininfusion die deutlichsten Veränderungen. Nach einer kurzen Phase mit Normalisierung der Werte starben die Tiere.

Bei den venösen Blutlaktat-Werten zeigte sich in der ersten Stunde ein steiler Anstieg um 75 %. Anschließend sanken die Werte kontinuierlich ab und erreichten am Versuchsende das Ausgangsniveau. Arteriell war der Laktat-Anstieg weniger ausgeprägt und der Endwert lag 30 % unter dem Ausgangswert. Die Pyruvat-Werte sanken dagegen im arteriellen wie venösen Blut anfangs stark, dann in geringerem Maße ab, wobei die Endwerte 40 % der Ausgangswerte betrugen. Im Laktat/Pyruvat-Verhältnis kam es dadurch anfangs zu einer starken, später nur noch geringeren Zunahme und gegen Versuchsende zeigte der Quotient eine fallende Tendenz.

Das Plasma-Gesamteiweiß fiel im Versuchsverlauf erst stärker, dann geringer ab und lag bei Versuchsende bei 61,3 % des Ausgangswertes.

Beim Aminosäurenmuster waren wiederum mehrere Gruppen zu unterscheiden:

a) progredient ansteigende Werte traten bei Asparaginsäure (Aspartat), Glycin, Alanin und Histidin auf, wobei außer bei Glycin der Anstieg in der ersten Stunde am ausgeprägtesten war,

b) eine Abnahme nach der ersten Stunde als Reaktion auf die Endotoxingabe und nachfolgende Zunahme der Werte wurden bei Threonin, Serin, Glutaminsäure (Glutamat), Valin, Leucin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin und Prolin beobachtet, wobei die Endwerte auf dem Niveau der Ausgangswerte lagen,

außer bei Threonin, Prolin und Glutaminsäure (Glutamat), deren Endwerte die Ausgangswerte um 26,6 %, 29,7 % bzw. 85,3 % überstiegen,

c) bei Lysin stiegen die Werte kontinuierlich um 37,4 % an und fielen bei Versuchsende wieder auf das Ausgangsniveau zurück,

d) ein stärkerer Abfall der Werte war bei Methionin und Arginin zu verzeichnen, die Endwerte lagen 51,2 % bzw. 43,8 % unter denen bei Versuchsbeginn.

Um nun die Ergebnisse des Endotoxinmodells von den Einflüssen der Narkose und der Versuchsbedingungen unabhängig betrachten zu können und damit die auf die Endotoxininfusion hin aufgetretenen Veränderungen herauszustellen, wurden auf den Seiten 66 ff. die prozentualen Veränderungen der Aminosäuren gegenüber den Kontrollversuchen (deren Werte gleich 100 % gesetzt wurden) graphisch dargestellt.
Dabei zeigte sich im Modell Endotoxin-kurz ein Anstieg über die entsprechenden Kontrollwerte von 40-60 % bei Glycin, Alanin, Valin, Histidin, Tyrosin und Phenylalanin, von 70-80 % bei Methionin, Leucin und Isoleucin, von 100-110 % bei Asparaginsäure (Aspartat) und Prolin, von 140 % bei Lysin und ein Anstieg von 180 % über die Kontrollwerte bei Glutaminsäure (Glutamat). Lediglich Arginin blieb unverändert, d.h. seine Werte lagen im Bereich der Kontrollen.

Beim Modell Endotoxin-lang kam es zu einer stetigen Zunahme über die entsprechenden Kontrollwerte bei Glutaminsäure (Glutamat) (135 %), Glycin und Histidin (100 %), Alanin und Prolin (80 %), Leucin (70 %), Isoleucin (60 %), Tyrosin (50 %) und Valin (40 %). Die Zahlen in Klammern geben die Höhe des Endwertes über dem entsprechenden Kontrollwert wieder.
Eine Zunahme bis 90 % war bei Asparaginsäure (Aspartat), bis 85 % bei Lysin und bis 30 % bei Arginin zu beobachten, diese drei Aminosäuren fielen jedoch bei Versuchsende wieder um 20 % ab. Zu praktisch keinen Änderungen gegenüber den Kontrollwerten kam es bei Methionin und Phenylalanin.

6. DISKUSSION

Um die pathophysiologischen Vorgänge beim septischen Schock bzw. beim Endotoxinschock des Menschen verstehen zu können und zur Ableitung therapeutischer Prinzipien, wurde lange Zeit der Endotoxinschock von Versuchstieren als Modell verwandt. Das Hauptgewicht der Untersuchungen lag dabei sowohl auf hämodynamischen, als auch auf metabolischen Veränderungen.

Dabei zeigten sich jedoch bei verschiedenen Versuchstieren unterschiedliche hämodynamische Reaktionen. Das Verhalten der -meistens untersuchten- Hunde war somit in Bezug auf die Hämodynamik nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. So zeigten Hunde ein ausgeprägtes Splanchnikus-Pooling mit Konstriktion der Mesenterialgefäße, was bei Primaten nicht nachzuweisen war (BROBMANN und Mitarb. 1970).

Metabolische Unterschiede zwischen experimenteller Endotoxinämie und septischem Schock wurden von O'DONNELL und Mitarb. (1975) festgestellt. Bei einer experimentellen Endotoxinämie fanden sie eine Hemmung der Gluconeogenese aus Alanin und Laktat, während sich bei experimenteller Peritonitis eine gesteigerte Gluconeogenese aus diesen Substraten zeigte. Über verschiedene metabolische Auswirkungen einer experimentellen Endotoxinämie bei Hunden und Primaten ist bisher jedoch nichts bekannt.

In den Kontrollversuchen wurde der Einfluß der Versuchsbedingungen und der angewandten Narkose auf die Spiegel der Plasmaaminosäuren untersucht. Dabei zeigte sich, daß sich die Hunde, trotz Prämedikation mit Combelen^{R}, während der Narkose und der 7,5 stündigen maschinellen Beatmung in einer beta-adrenergen Streßsituation befanden. Diese verursachte, in Verbindung mit der Nahrungskarenz, während der Versuchsdauer von 7,5 Stunden katabole Stoffwechselstörungen, die an den Laktatspiegeln, dem leichten Abfall des Gesamteiweißes und dem Verbrauch der Plasmaaminosäuren zu erkennen waren. Bei dieser "streßinduzierten" Eiweißkatabolie, die auch bei postoperativen, postinfektiösen, urämischen und posttraumatischen Zuständen auftritt, spielen die Glukokortikoide und die Katecholamine eine bedeutende Rolle (SCHULTIS 1970, SCHULTZ 1972). Im Rahmen des Stoffwechselstresses kommt es zu einer beta-adrenergen Stimulation der alpha-Zellen des Pankreas mit einer Freisetzung von Glukagon. Glukagon erhöht über eine Aktivierung der Adenylatzyklase in der Zellmembran der Leber die intrazelluläre cAMP-Konzentration, wodurch die generalisierte Proteinkinase aktiviert wird (siehe Abbildung 5). Die Aktivierung der Proteinkinase bewirkt eine Inaktivierung der Glykogensynthese und gleichzeitig eine Aktivierung der Glykogen-Phosphorylase. Es kommt zu einer Glykogenmobilisierung mit der Freisetzung von Glukose-Phosphat-Molekülen, die in der Leber unter Phosphatabspaltung in

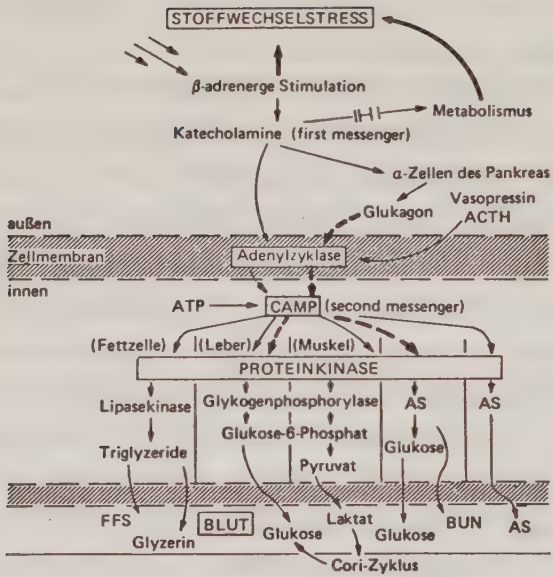


Abb. 5: Aus: J.Kult: Die Infusionstherapie aus allgemeiner internistischer Sicht und spetieller Einsatz von essentiellen Aminosäuren
Chirurgie aktuell, Bd. 3, Seite 67 (1978)

Glukose überführt werden.

In der Skelettmuskulatur wird, ähnlich wie in der Leber, durch die Katecholamin-Stimulierung der Adenylatzyklase ein Glykogenabbau bewirkt. Da das entsprechende Enzym (Glukose-6-Phosphatase) fehlt, werden die entstehenden Glukose-Phosphate

über die Glykolyse zu Pyruvat abgebaut, das rasch zu Laktat reduziert wird und einen Anstieg der Laktatkonzentration im Serum bewirkt. Über den Corizyklus wird das entstandene Laktat dann in den Stoffwechsel der Leber eingeschleust.
Das freigesetzte Glukagon fördert außerdem die Aufnahme von Aminosäuren in die Leber (FAJANS 1977) und steigert in der Leber, ebenso wie die Glukokortikoide, die Glukoseneubildung aus Proteinen. Über einen noch nicht geklärten Mechanismus stimuliert Glukagon die Insulinsekretion (FÖRSTER und MEHNERT 1976). Insulin seinerseits steigert die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen und fördert den Aufbau von Proteinen aus Aminosäuren, wodurch die Plasmaaminosäurenspiegel abfallen (FROESCH 1974).
Aus dem Zusammenspiel dieser Hormonwirkungen erklären sich die beobachteten erhöhten Laktatspiegel und der Verbrauch der Plasmaaminosäuren in den einem Stoffwechselstreß unterliegenden Kontrollversuchen.

Wie bereits erwähnt, zeigten die Versuchstiere auf die Endotoxininfusion zwei unterschiedliche Reaktionsweisen: eine Gruppe starb sofort nach Beendigung der Endotoxininfusion, während die andere durchschnittlich 5 Stunden überlebte.
Eine ähnliche Beobachtung machten GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978), die Hunden 3,5 mg/kg Körpergewicht Endotoxin intra-

venös applizierten, worauf ebenfalls ein Teil der Tiere starb, während eine andere Gruppe die Versuchsdauer überlebte.
Die Ursache dieser Aufspaltung liegt einmal in der zugeführten Endotoxinmenge (LD 50), andererseits in der Abwehrlage des betroffenen Organismus. Diese wiederum ist abhängig von der augenblicklichen und konstitutionellen Funktionsfähigkeit des RES (MOUTON und Mitarb. 1975), das durch seine Klärfunktion für die Eliminierung von Toxinen zuständig ist (RUTENBERG und Mitarb. 1967).
Bei den Tieren, die sofort nach der Endotoxininfusion verstarben, konnte ein lineares Verhalten der untersuchten Aminosäuren beobachtet werden, während die zweite Gruppe einen biphasischen Verlauf zeigte.
Insgesamt ließ sich, mit Ausnahme der Aminosäuren Arginin und Methionin, gegenüber den Kontrollversuchen sowohl relativ, als auch absolut ein Anstieg bzw. kein Abfall aller Aminosäuren feststellen. Diese Beobachtung machten auch LaBROSSE und Mitarb. (1967) bei Patienten im Schock verschiedener Genese: während die meisten Aminosäuren einen Anstieg zeigten, fielen die mit der Harnstoffsynthese zusammenhängenden Aminosäuren (Arginin, Ornithin und Citrullin) ab.
LaBROSSE stellte außerdem fest, daß die Plasmaaminosäurenspiegel bei nicht überlebenden Patienten deutlich höher waren, als bei überlebenden, die Proteolyse also mit der Schwere des Krankheitsbildes zunahm. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen

überein, da die kurz-überlebenden Tiere ebenfalls deutlich höhere Aminosäurespiegel zeigten, als die Tiere der zweiten Gruppe.

An den durch Endotoxin ausgelösten Stoffwechselveränderungen sind mehrere Faktoren beteiligt. Dazu gehören die veränderte Hämodynamik, verschiedene Hormonwirkungen und direkte Einflüsse von Endotoxin auf die Zellmembranen, die Mitochondrien und die Enzymsysteme.

Bei beiden Versuchsgruppen kam es unter der Endotoxininfusion zu einem raschen Abfall des Blutdrucks, was nach der Literatur (RETY und COUVES 1969, BROBMANN und Mitarb. 1970 und PETRUCCO und Mitarb. 1972) zu erwarten war.

Der Blutdruckabfall bewirkt eine Störung der Mikrozirkulation mit inadäquater kapillärer Perfusion, gefolgt von einer disseminierten intravasalen Gerinnung, woraus eine verminderte Sauerstoffversorgung der Gewebe resultiert. Es kommt zu einer Verringerung oder Unterbrechung der oxidativen Phosphorylierung in den Zellen (EDER 1975) mit einer Verringerung der ATP-Produktion und einem anaeroben Abbau der Glukose zu Laktat anstelle von Pyruvat. Dementsprechend stiegen in beiden Versuchsgruppen die Laktatwerte stark an.

Ein Laktatanstieg nach Endotoxinapplikation wurde auch von CAVANAGH und RAO (1969) und von O'DONNELL und Mitarb. (1975) gefunden, von GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978) jedoch nicht bestätigt. Die Laktazidose spiegelt die ungenügende Sauerstoff-

versorgung der Gewebe wider (SCHUMER 1974), was nach SCHEIBE (1975) sogar prognostische Schlüsse zuläßt. Verstärkt wird die Laktazidose beim Endotoxinschock noch durch eine Störung der Laktataufnahme in die Leber (HOLTZMAN und BALDERMANN 1977). Während die Laktatwerte einen hohen Anstieg zeigten, ergab die Pyruvatbestimmung nur bei der Gruppe der kurzen Überlebenszeit eine deutliche Erhöhung. Bei den länger überlebenden Tieren zeigten die Pyruvatwerte im Gegensatz dazu eine fallende Tendenz. Der Laktat/Pyruvat-Quotient, der nach SCHMAHL (1969) ein Indikator des Redoxzustandes des extramitochondrialen NAD/NADH-Systems ist, war bei beiden Gruppen beträchtlich erhöht.

Erhöhte Fettsäuren- und Triglyceridspiegel unter Endotoxineinwirkung wurden von GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978) gefunden. Der Grund dafür ist einerseits, daß durch die Störung des oxidativen Kohlenhydratabbaus auch die Verbrennung der Fettsäuren gestört ist. Diese häufen sich an, da ihre Einschleusung in den Zitratzyklus erschwert ist. Andererseits kommt es durch Katecholaminwirkung zu einer gesteigerten Lipolyse. Die Katecholaminausschüttung, die von DRUCKER und Mitarb. (1968), HALL und HODGE (1971) und GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978) unter Endotoxineinwirkung gefunden wurde, hat ihre Ursache in der beta-adrenergen Streßsituation, die durch die Endotoxinzufuhr und die damit verbundene Störung der Hämodynamik erzeugt wird. Die Katecholamine ihrerseits stimulieren

über die alpha-Zellen des Pankreas die Glukagonausschüttung. Einen Anstieg der Glukagonkonzentration im Serum unter Endotoxinwirkung fanden GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978). Parallel zur Glukagonausschüttung wird durch die Katecholamine über den Hypothalamus auf nervalem Weg die Glukokortikoid-Produktion angeregt. Schließlich behindern die Katecholamine die Insulinfreisetzung aus den beta-Zellen des Pankreas, was ebenfalls von GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978) bei Endotoxin behandelten Hunden gefunden wurde.

Alle diese Hormone beeinflussen neben dem Glukose- und Fettstoffwechsel auch den Proteinmetabolismus. Katecholamine, Kortikosteroide und Glukagon bewirken eine gesteigerte Proteolyse und eine gesteigerte Glukoneogenese in der Leber aus glukoplastischen Aminosäuren und hemmen die Proteinsynthese (MÜLLER 1976). Bei Insulinmangel werden die Aminosäuren ebenfalls durch Proteolyse mobilisiert (CAHILL 1977), eine Reduktion der Zellpermeabilität schränkt jedoch den Aminosäurentransport in die Zellen ein (MÜLLER 1976).

Störungen der Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen treten auch bei Zellschädigungen auf, die zu einer Störung des aktiven Transportes führen, wie eine energetische Insuffizienz der Zelle (z.B. bei Hypoxidosen) oder eine direkte Läsion der Zellmembran.

Direkte Membranveränderungen durch Endotoxin konnten von BOHLER und Mitarb. (1967) an Leberzellen nachgewiesen werden,

eine Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion durch Endotoxin besteht ebenfalls. MELA und Mitarb. (1970) zeigten, daß Endotoxin die funktionelle Integrität der Mitochondrienmembran zerstört und eine Dysfunktion im Ionentransport und in der Atmungsaktivität verursacht. Über eine Destruktion der mitochondrialen Kammstruktur mit abnormen Atmungsenzymmustern nach Endotoxineinwirkung berichteten auch GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978).

Die Mitochondrien erzeugen 90 % der Energie der Zelle (CAHILL 1977), so daß die Endotoxin-bedingte Störung der Mitochondrienfunktion eine energetische Insuffizienz der Zell bewirkt. Die Energiegewinnung wird außerdem beeinträchtigt durch die Hypoxie und die verringerte ATP-Bildung, die eine Störung der Natrium-Kalium-Pumpe der Zelle verursacht. Die Folgen davon sind ein Zellödem und eine Mitochondrienschwellung, wodurch der Enzymbestand der Mitochondrien und die gegenseitige Lagebeziehung der Enzyme gestört werden (GIESEKING 1976), und so zu einer schweren Insuffizienz des Zellstoffwechsels und der Zellfunktion führt.

Alle genannten Faktoren beeinflussen den Proteinstoffwechsel in erheblichem Ausmaß.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß es durch Endotoxin zu einem, zum Teil starken, Anstieg der Plasmaaminosäurenspiegel kommt. Diese Vermehrung der Aminosäuren dürfte das Resultat einer gesteigerten Eiweißmobilisierung vor allem aus der

Skelettmuskulatur sein, bei gleichzeitig gestörter Aminosäureverwertung in der Leber.
Die zu Beginn des Endotoxinschocks auftretende Hyperglykämie (GARCIA-BARRENO und BALIBREA 1978) ist ein Effekt der Katecholaminfreisetzung. SCHUMER (1974) berichtete von einer Entkoppelung von Oxidation und Respiration durch Endotoxin. Das bedeutet, daß die Oxidation von Substraten schneller als normal abläuft, aber durch einen direkten oder indirekten Block die gebildete Energie nicht in energiereiche Phosphate umgewandelt werden kann. Dadurch wird, ebenso wie durch die Hypoxie, die Energieproduktion aus Kohlenhydraten unzureichend und gleichzeitig sinken die Glukosespiegel durch die schnellere Oxidation. Da die Fettsäurenverstoffwechselung ebenfalls defekt ist, müßten Proteine bzw. Aminosäuren zu Glukose verarbeitet werden. Deren Verstoffwechselung gelingt jedoch nicht, was GARCIA-BARRENO und BALIBREA (1978) anhand einer ausgeprägten Hypoglykämie nach der initialen Hyperglykämie unter Endotoxineinwirkung fanden. Eine der Ursachen für die Hemmung der Gluconeogenese ist darin zu sehen, daß durch die Laktazidose die Gluconeogenese aufgrund von Fermentinaktivierung eingestellt wird (KULT 1978).
Über eine direkte Störung der Gluconeogenese durch Endotoxin berichteten O'DONNELL und Mitarb. (1975). Sie nahmen an, daß Endotoxin die glukoneogenetischen Enzyme der Leber, wie z.B. die Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, hemmt. Gleichzeitig

besteht eine erhebliche Sauerstoffschuld der Gewebe einschließlich der Leber, so daß die durch Proteolyse freigesetzten Aminosäuren nur in reduziertem Ausmaß in der Leber durch oxidative Dekarboxylierung verstoffwechselt werden können. Dies führt zu einem vermehrten Anfall von Aminosäuren, der in unseren Ergebnissen deutlich zum Ausdruck kommt.
Dabei fiel auf, daß die glukoplastischen aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Histidin, die nicht transaminierbar sind, die niedrigsten Werte zeigten. Eine Hemmung des Transportes von Aminosäuren in die Zellen durch hohe Phenylalaninspiegel (SMITH 1977) war somit nicht gegeben. Einen erniedrigten Histidin-Gehalt fanden bereits GRÜN und Mitarb. (1977) nach portocavaler Shuntoperation im Serum, und KULT (1978) nach experimenteller Niereninsuffizienz in den parenchymatösen Organen von Ratten.
Demgegenüber zeigten die glukoplastischen Aminosäuren Asparaginsäure (Aspartat) und Glutaminsäure (Glutamat) die höchsten Werte. Dieser Befund ist damit zu begründen, daß die Transaminierungsprodukte beider Aminosäuren im Zitratzyklus verstoffwechselt werden. Dieser Zyklus ist aber durch die Hypoxie gedrosselt, da das anfallende $NADH+H^+$ ($FAD\ H_2$) in der Atmungskette nur unzureichend zu NAD^+ (FAD) regeneriert wird.
Daß auch die Gluconeogenese gehemmt ist, zeigt sich in unseren Ergebnissen am Anstieg der verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin, Leucin und Valin. Diese werden unter Glukagonwirkung

aus der Muskulatur freigesetzt, aber offensichtlich in der Leber nicht zur Gluconeogenese verwandt. Das Gleiche gilt für die anderen wichtigen glukoplastischen Aminosäuren Alanin, Threonin, Serin und Glycin, die bei Energiebedarf normalerweise in der Leber verstoffwechselt werden (WOOLF und Mitarb. 1976). Einen erhöhten Alaninspiegel fanden auch O'DONNELL und Mitarb. (1975) im Serum von endotoxinämischen Schweinen.
Ein weiterer Aspekt der Endotoxinwirkung auf den Aminosäurenstoffwechsel ist bisher nicht erwähnt worden, nämlich die durch Endotoxininfusion verursachte Freisetzung lysosomaler Enzyme (McGIVNEY und BRADLEY 1977, WINTER 1979). Der Zusammenhang zwischen Endotoxin, Aminosäuren und lysosomalen Enzymen ist bisher noch nicht eindeutig geklärt, prinzipiell gibt es aber 2 Möglichkeiten der Interaktion: Endotoxin verursacht eine Ruptur der Lysosomenmembran (JANOFF und Mitarb. 1962) mit einer Freisetzung der Enzyme, die, da ihr pH-Optimum im sauren Bereich liegt, durch die Azidose ideale Arbeitsbedingungen vorfinden und zur Lyse der für die Aminosäurenverarbeitung notwendigen Enzymstrukturen führen. Die andere Möglichkeit ist die, daß Endotoxin über die Störung des Energie- bzw. Zellstoffwechsels in die funktionelle Integrität der Zelle eingreift, was dann in der geschädigten Zelle die Freisetzung lysosomaler Enzyme verursacht. Die Klärung dieser Zusammenhänge wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Aus den Ergebnissen unserer Versuche ist zu folgern, daß es bei schweren Krankheitszuständen, zu denen auch die Endotoxinämie gehört, nicht nur zu Störungen der Hämodynamik, sondern auch zu gravierenden Schädigungen des Zellstoffwechsels und der Energiegewinnung der Zelle kommt. Dies ist bei einer Therapie zu berücksichtigen. So ist beispielsweise der Versuch, den ausgeprägten Proteinabbau durch die Infusion von Aminosäurelösungen zu stoppen, wenig erfolgversprechend, da die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen gestört ist und die Aminosäuren sowieso nicht verstoffwechselt werden können, wie wir anhand des angestiegenen plasmatischen Aminosäurepools nachweisen konnten. Demgegenüber konnten VAIDYANATH und Mitarb. (1978) bei septischen Hunden durch Glukoseinfusion die gesteigerten Aminosäurenspiegel senken.

Anhand des Anstiegs fast aller plasmatischen Aminosäuren in unseren Versuchen läßt sich zeigen, daß durch Endotoxin alle Stoffwechselwege der Aminosäuren (Proteinsynthese, Gluconeogenese und direkter Abbau zur Energiegewinnung) gestört sind. Außerdem zeigen die Ergebnisse, daß Endotoxin nicht nur über einen, sondern über mehrere ineinandergreifende Mechanismen zu Störungen des Stoffwechsels, speziell des Proteinstoffwechsels, führt, was ebenfalls bei therapeutischen Überlegungen zu berücksichtigen ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Literatur ist die Bedeutung des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels bei verschiedenen Krankheitszuständen bekannt, ebenso wie die Wirkung von Endotoxin auf verschiedene Stoffwechselparameter und auf die Hämodynamik.
An 11 Bastardhunden wurde ein Teilaspekt des Proteinstoffwechsels, das Verhalten des plasmatischen Aminosäurepools nach Endotoxininfusion untersucht.
Coli-Endotoxin wurde in einer Dosis von 3 mg/kg KG (LD 50) zugeführt. Die Aminosäuren Asparaginsäure (Aspartat), Threonin, Serin, Glutaminsäure (Glutamat), Prolin, Glycin, Alanin, Valin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin, Lysin und Arginin wurden mit einem Aminosäurenanalyzer aufgetrennt und ihre Konzentrationen im Plasma ermittelt. Als weitere Parameter wurden der Laktat- und Pyruvat-Spiegel, sowie der Gesamteiweiß-Gehalt im Blut bestimmt.

Bedingt durch die Funktionslage des RES kam es zu einer Aufspaltung der Tiere des Versuchsmodells in zwei Gruppen: zwei der Tiere starben kurz nach der Endotoxininfusion, die anderen 4 überlebten die Versuchsdauer. Während in den Kontrollversuchen durch die Streß-Situation der Narkose ein Verbrauch von Aminosäuren in der Gluconeogenese bei gleich-

zeitiger Erniedrigung des Aminosäurenpools stattfand, stieg der plasmatische Aminosäurenpool bei den Endotoxinversuchen deutlich an. Dies war Ausdruck einer gesteigerten Proteolyse bei gleichzeitiger Blockierung der Verstoffwechselung von Aminosäuren. Die nachgewiesene Laktazidose hemmte die Enzyme der Gluconeogenese, was sich anhand der gesteigerten Spiegel der glukoplastischen Aminosäuren nachweisen ließ. Die Anhäufung von Aspartat und Glutamat läßt auf eine Störung bei der Energiegewinnung aus Aminosäuren schließen, da ihre Transaminierungsprodukte im Zitratzyklus abgebaut werden.
Zu den durch Endotoxin verursachten Stoffwechselstörungen kommt es durch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren:
1. durch Endotoxin-induzierte Veränderungen der Hämodynamik mit Hypoxie in der Endstrombahn, 2. durch Endotoxin- und Hypoxie-bedingte Auswirkungen auf die Zellmembranen, die Mitochondrien und die Enzymsysteme, 3. durch Endotoxin- und Hypoxie-bedingte Freisetzung von stoffwechselaktiven Hormonen und 4. durch die Freisetzung lysosomaler Proteasen.

8. ABKÜRZUNGEN

1.	Acetyl-CoA	Acetylcoenzym A
2.	DNS	Desoxyribonucleinsäure
3.	Ig	Immunglobulin
4.	RES	reticuloendotheliales System
5.	ADP	Adenosin-5'-diphosphat
6.	KG	Körpergewicht
7.	LD	dosis letalis
8.	Lac/Pyr	Laktat-Pyruvat-Quotient
9.	Ges.EW	Gesamt-Eiweiß
10.	ASP	Asparaginsäure (Aspartat)
11.	THR	Threonin
12.	SER	Serin
13.	GLU	Glutaminsäure (Glutamat)
14.	GLY	Glycin
15.	ALA	Alanin
16.	VAL	Valin
17.	MET	Methionin
18.	ILE	Isoleucin
19.	LEU	Leucin
20.	TYR	Tyrosin
21.	PHE	Phenylalanin
22.	HIS	Histidin
23.	LYS	Lysin
24.	PRO	Prolin
25.	ARG	Arginin
26.	$\overline{M}$	Mittelwert
27.	$\overline{S}$	Standardabweichung
28.	VK	Variationskoeffizient
29.	PAO - MEAN	RR - Blutdruck
30.	cAMP	zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat
31.	ATP	Adenosin-5'-triphosphat
32.	NAD/NADH	Nicotinamidadenindinucleotid/ reduziert
33.	FAD/FADH	Flavinadenindinucleotid/reduzierte Form

9. TABELLEN

Kontrollversuche

Zeit (h)		0	1,5	3	4,5	6	7,5
Laktat art.	$\bar{M}$	23,72	33,68	29,92	23,59	20,30	16,95
	$\bar{S}$	4	4,74	5,45	3,44	2,46	4,38
	VK	16,86	14,07	18,21	14,58	12,11	25,84
Laktat ven.	$\bar{M}$	23,86	36	34,66	27,7	18,68	13,98
	$\bar{S}$	4,43	8,43	8,43	8,17	4,07	3,06
	VK	18,56	23,41	24,06	29,49	21,78	21,88
Pyruvat art.	$\bar{M}$	1,33	1,41	1,13	0,99	0,92	0,84
	$\bar{S}$	0,23	0,17	0,24	0,16	0,14	0,17
	VK	17,29	12,05	21,23	16,16	15,21	20,23
Pyruvat ven.	$\bar{M}$	1,55	1,71	1,25	1,12	0,86	0,71
	$\bar{S}$	0,39	0,44	0,35	0,25	0,19	0,21
	VK	25,16	25,73	28	22,32	22,09	29,57
Lac/Pyr	$\bar{M}$	19,19	23,91	26,67	24,01	23,09	20,12
	$\bar{S}$	2,78	3,78	4,72	5,98	4,43	4,71
	VK	14,48	15,80	17,69	24,90	19,18	23,40
Ges EW	$\bar{M}$	5,74	5,65	5,51	5,20	4,82	4,62
	$\bar{S}$	0,43	0,49	0,67	0,73	0,59	0,50
	VK	7,49	8,67	12,15	14,03	12,24	10,82
ASP	$\bar{M}$	0,28	0,22	0,21	0,19	0,16	0,21
	$\bar{S}$	0,06	0,05	0,06	0,04	0,04	0,05
	VK	21,42	22,72	28,57	21,05	25,00	23,80
THR	$\bar{M}$	4,4	2,49	2,04	2,21	1,94	1,94
	$\bar{S}$	0,9	0,54	0,29	0,57	0,59	0,53
	VK	20,45	21,68	14,21	25,79	30,41	27,31
GLU	$\bar{M}$	2,22	1,09	0,9	1,04	0,94	0,97
	$\bar{S}$	0,65	0,12	0,11	0,18	0,19	0,23
	VK	29,97	11,0	12,22	17,30	20,21	23,71
GLY	$\bar{M}$	5,76	3,27	2,72	2,67	2,48	2,33
	$\bar{S}$	0,74	0,80	0,51	0,77	0,63	0,26
	VK	12,84	24,46	18,75	28,83	25,40	11,15

Zeit (h)		0	1,5	3	4,5	6	7,5
ALA	$\bar{M}$	17,93	13,77	12,43	11,67	8,37	6,65
	$\bar{S}$	5,04	3,18	3,18	3,45	2,47	1,66
	VK	28,11	23,09	25,58	29,56	29,51	24,96
VAL	$\bar{M}$	5,83	3,34	2,65	2,71	2,31	2,42
	$\bar{S}$	1,34	0,55	0,58	0,70	0,54	0,41
	VK	22,98	16,03	21,88	25,83	23,37	16,94
MET	$\bar{M}$	1,10	0,66	0,54	0,43	0,29	0,27
	$\bar{S}$	0,27	0,13	0,11	0,12	0,07	0,07
	VK	24,54	19,69	20,37	27,90	24,13	25,92
ILE	$\bar{M}$	2,48	1,19	1,09	1,35	1,17	1,35
	$\bar{S}$	0,64	0,26	0,24	0,30	0,32	0,40
	VK	25,80	21,84	22,01	22,22	27,35	29,62
LEU	$\bar{M}$	3,98	1,82	1,48	1,79	1,57	1,70
	$\bar{S}$	1,19	0,42	0,27	0,44	0,41	0,39
	VK	29,89	23,07	18,24	24,58	26,11	22,94
TYR	$\bar{M}$	1,37	0,78	0,62	0,64	0,64	0,62
	$\bar{S}$	0,38	0,20	0,13	0,13	0,13	0,14
	VK	27,73	25,64	20,96	20,31	20,31	22,58
PHE	$\bar{M}$	1,57	1,04	0,98	1,13	1,14	1,17
	$\bar{S}$	0,38	0,21	0,19	0,24	0,26	0,17
	VK	24,20	20,19	19,38	21,23	22,80	14,52
HIS	$\bar{M}$	4,21	3,11	3,0	3,11	2,89	2,83
	$\bar{S}$	1,0	0,69	0,60	0,90	0,72	0,61
	VK	23,75	22,18	20,0	28,93	24,91	21,55
LYS	$\bar{M}$	5,77	3,38	2,95	2,59	2,23	2,20
	$\bar{S}$	1,45	0,86	0,75	0,60	0,63	0,63
	VK	25,12	25,44	25,42	23,16	28,25	28,63
PRO	$\bar{M}$	1,92	1,32	1,06	0,94	0,86	0,79
	$\bar{S}$	0,51	0,38	0,29	0,27	0,23	0,21
	VK	26,56	28,78	27,35	28,72	26,74	26,58
ARG	$\bar{M}$	3,01	1,86	1,43	1,39	1,13	1,10
	$\bar{S}$	0,80	0,38	0,34	0,39	0,26	0,24
	VK	26,57	20,43	23,77	28,05	23,0	21,81

Modell Endotoxin-kurz

Zeit (h)		0	1,5
PAO-MEAN	$\bar{M}$	80	45
	$\bar{S}$	16,10	7,07
	VK	20,12	15,71
Laktat art.	$\bar{M}$	17,65	73,14
	$\bar{S}$	5,62	18,20
	VK	31,84	24,88
Laktat ven.	$\bar{M}$	23,10	29,40
	$\bar{S}$	4,01	3,93
	VK	17,35	13,36
Pyruvat art.	$\bar{M}$	1,14	2,04
	$\bar{S}$	0,17	0,43
	VK	14,91	21,07
Pyruvat ven.	$\bar{M}$	1,81	3,03
	$\bar{S}$	0,33	0,33
	VK	18,23	10,89
Lac/Pyr	$\bar{M}$	15,55	36,41
	$\bar{S}$	3,42	8,40
	VK	21,99	23,07
Ges EW	$\bar{M}$	7,11	3,96
	$\bar{S}$	0,85	0,28
	VK	11,95	7,07
ASP	$\bar{M}$	0,33	0,62
	$\bar{S}$	0,04	0,02
	VK	12,12	3,22
THR	$\bar{M}$	4,35	3,31
	$\bar{S}$	0,88	0,34
	VK	20,22	10,27
SER	$\bar{M}$	21,98	19,96
	$\bar{S}$	3,83	4,17
	VK	17,42	20,89
GLU	$\bar{M}$	3,27	7,46
	$\bar{S}$	0,38	1,32
	VK	11,62	17,69

Zeit (h)		0	1,5
GLY	$\bar{M}$	7,24	8,17
	$\bar{S}$	1,32	1,20
	VK	18,23	14,68
ALA	$\bar{M}$	22,54	28,95
	$\bar{S}$	4,62	3,80
	VK	20,49	13,12
VAL	$\bar{M}$	5,91	6,10
	$\bar{S}$	0,89	1,02
	VK	15,05	16,72
MET	$\bar{M}$	1,07	1,38
	$\bar{S}$	0,29	0,45
	VK	27,10	32,60
ILE	$\bar{M}$	2,83	3,50
	$\bar{S}$	0,35	0,65
	VK	12,36	18,57
LEU	$\bar{M}$	4,08	4,96
	$\bar{S}$	1,15	0,90
	VK	28,18	18,14
TYR	$\bar{M}$	1,91	2,27
	$\bar{S}$	0,22	0,36
	VK	11,51	15,85
PHE	$\bar{M}$	2,41	2,53
	$\bar{S}$	0,58	0,46
	VK	24,06	18,18
HIS	$\bar{M}$	4,56	5,43
	$\bar{S}$	0,69	0,76
	VK	15,13	13,99
LYS	$\bar{M}$	6,04	11,73
	$\bar{S}$	1,25	2,19
	VK	20,69	18,67
PRO	$\bar{M}$	1,59	2,66
	$\bar{S}$	0,32	0,40
	VK	20,12	15,03
ARG	$\bar{M}$	3,38	2,16
	$\bar{S}$	0,48	0,43
	VK	14,20	19,90

Modell Endotoxin-lang

Zeit (h)		0	1	2,5	4
PAO-MEAN	$\bar{M}$	90	101,25	113,75	110
	$\bar{S}$	12,25	13,15	16,01	18,26
	VK	13,61	12,98	14,07	16,60
Laktat art.	$\bar{M}$	21,55	30,75	27,10	15,03
	$\bar{S}$	4,42	7,64	7,66	4,35
	VK	20,51	24,84	28,26	28,94
Laktat ven.	$\bar{M}$	25,80	45,90	37,37	28,61
	$\bar{S}$	6,42	11,80	8,33	4,62
	VK	24,88	25,70	22,29	16,14
Pyruvat art.	$\bar{M}$	1,54	1,03	0,78	0,60
	$\bar{S}$	0,43	0,26	0,22	0,16
	VK	27,92	25,24	28,20	26,66
Pyruvat ven.	$\bar{M}$	1,84	1,14	0,95	0,75
	$\bar{S}$	0,57	0,28	0,20	0,16
	VK	30,97	24,56	21,05	21,33
Lac/Pyr	$\bar{M}$	19,02	45,19	48,17	48,73
	$\bar{S}$	4,41	12,74	10,67	11,98
	VK	23,18	28,19	22,15	24,58
Ges EW	$\bar{M}$	5,61	4,51	3,99	3,44
	$\bar{S}$	0,44	0,85	0,95	0,75
	VK	7,84	18,84	23,80	21,80
ASP	$\bar{M}$	0,35	0,52	0,59	0,55
	$\bar{S}$	0,06	0,13	0,17	0,14
	VK	17,14	25,00	28,81	25,45
THR	$\bar{M}$	4,62	3,95	4,73	5,85
	$\bar{S}$	1,05	0,60	0,63	1,52
	VK	22,72	15,18	13,31	25,98
SER	$\bar{M}$	19,39	15,93	18,21	21,39
	$\bar{S}$	3,60	2,91	2,89	4,12
	VK	18,56	18,26	15,87	19,26
GLU	$\bar{M}$	2,93	2,51	4,36	5,43
	$\bar{S}$	0,45	0,53	1,21	1,70
	VK	15,35	21,11	27,75	31,30

Zeit (h)		0	1	2,5	4
GLY	$\bar{M}$	6,48	7,17	8,62	9,50
	$\bar{S}$	1,48	1,50	1,43	2,54
	VK	22,83	20,92	16,58	26,73
ALA	$\bar{M}$	19,97	24,04	28,26	28,94
	$\bar{S}$	4,52	4,09	4,28	3,22
	VK	22,63	17,01	15,14	11,12
VAL	$\bar{M}$	5,69	4,10	4,17	5,07
	$\bar{S}$	1,52	0,67	0,44	1,12
	VK	26,71	16,34	10,55	22,09
MET	$\bar{M}$	1,25	0,69	0,57	0,61
	$\bar{S}$	0,33	0,17	0,18	0,18
	VK	26,40	24,63	31,57	29,50
ILE	$\bar{M}$	2,35	1,35	1,67	2,66
	$\bar{S}$	0,65	0,32	0,35	0,56
	VK	27,65	23,70	20,95	21,05
LEU	$\bar{M}$	3,95	3,10	3,63	4,26
	$\bar{S}$	0,96	0,77	0,71	1,13
	VK	24,30	24,83	19,55	26,52
TYR	$\bar{M}$	1,24	0,83	1,15	1,25
	$\bar{S}$	0,29	0,18	0,25	0,32
	VK	23,38	21,68	21,73	25,60
PHE	$\bar{M}$	2,02	1,54	1,69	1,92
	$\bar{S}$	0,27	0,36	0,25	0,32
	VK	13,36	23,37	14,79	16,66
HIS	$\bar{M}$	5,07	7,04	7,94	8,73
	$\bar{S}$	0,76	1,77	1,94	1,52
	VK	14,99	25,14	24,43	17,41
LYS	$\bar{M}$	8,70	10,41	11,96	9,20
	$\bar{S}$	1,81	1,63	2,50	1,18
	VK	20,80	15,65	20,90	12,82
PRO	$\bar{M}$	1,68	1,43	1,67	2,18
	$\bar{S}$	0,20	0,24	0,32	0,36
	VK	11,90	16,78	19,16	16,51
ARG	$\bar{M}$	3,72	2,88	2,85	2,09
	$\bar{S}$	0,84	0,75	0,84	0,46
	VK	22,58	26,04	29,47	22,00

10. KURVEN

Zeichenerklärung

Zeitangabe in (h)

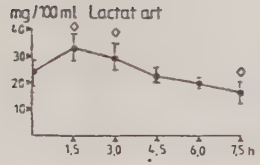
O Ausgangswerte

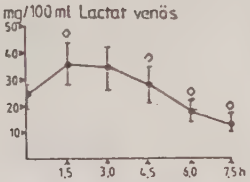
E Endwerte

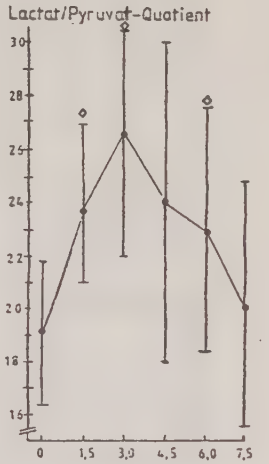
signifikante Änderung gegenüber dem Kontrollversuch p=0,05

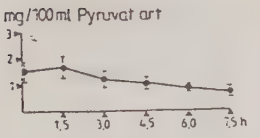
signifikante Änderung innerhalb des Modells p=0,05

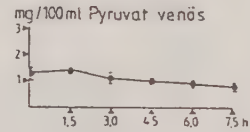
10.1. Kontrollversuche

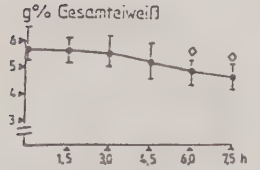


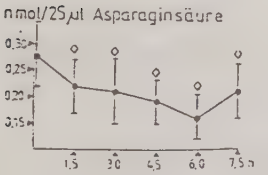


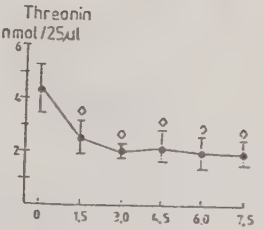


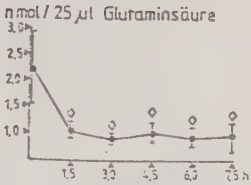


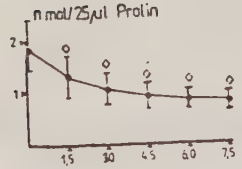


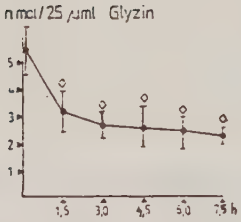


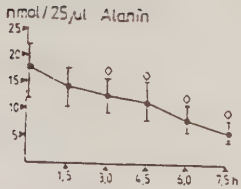


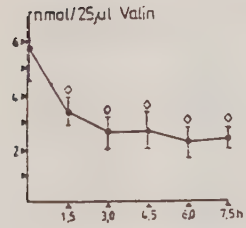


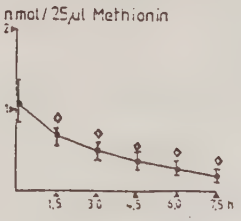


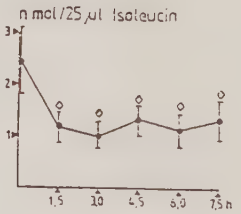

n mol/25 µl Prolin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5

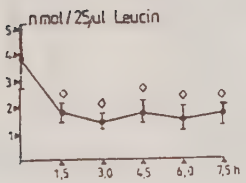

n mol/25 µml Glyzin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

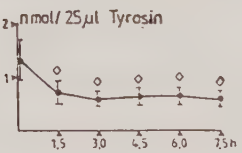

n mol/25 µl Alanin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

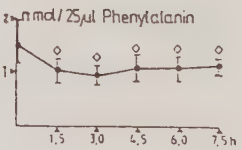

n mol/25 µl Valin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

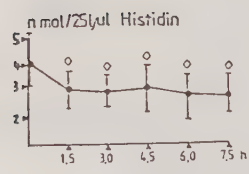

n mol/25 µl Methionin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

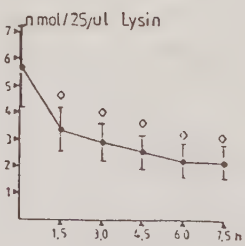

n mol/25 µl Isoleucin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

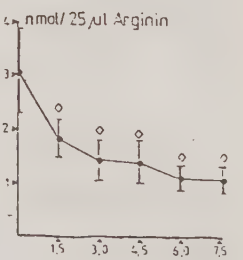

n mol/25 µl Leucin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h


n mol/25 µl Tyrosin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

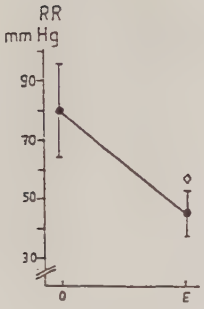

n mol/25 µl Phenylalanin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

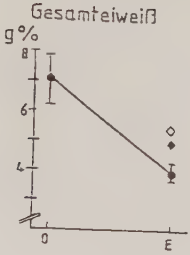

n mol/25 µl Histidin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

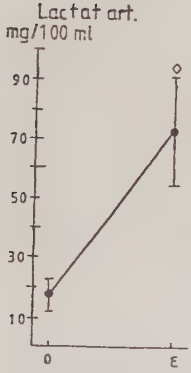

n mol/25 µl Lysin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5 h

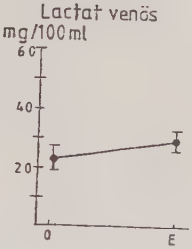

n mol/25 µl Arginin
1,5
3,0
4,5
6,0
7,5

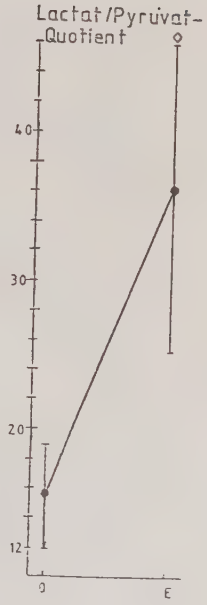
Modell Endotoxin-kurz

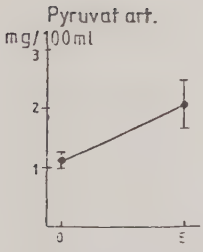


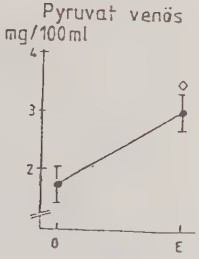


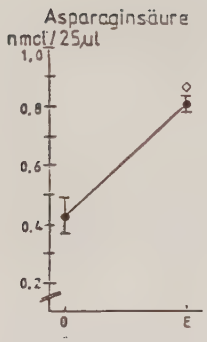


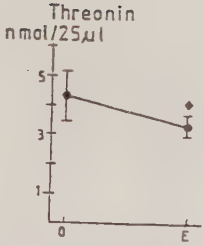






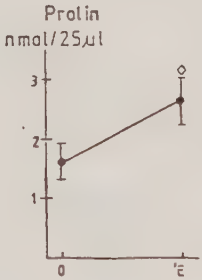



Asparaginsäure
nmol/25µl
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0
E

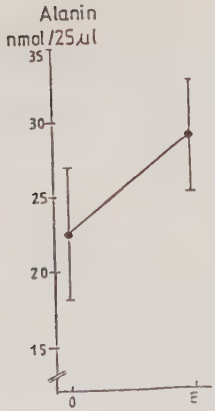

Threonin
nmol/25µl
5
3
1
0
E

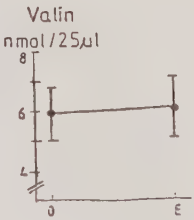
Serin
nmol/25µl
30
25
20
15
0
E

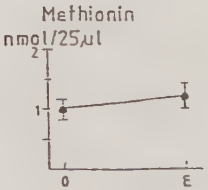
Glutaminsäure
nmol/25µl
8
6
4
2
0
E

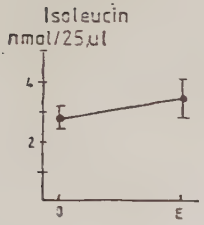

Prolin
nmol/25µl
3
2
1
0
E

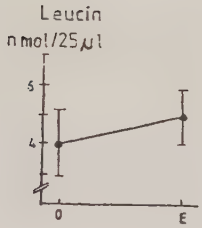
Glycin
nmol/25µl
10
8
6
4
0
E

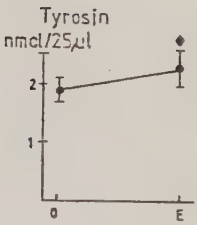

Alanin
nmol/25µl
35
30
25
20
15
0
E

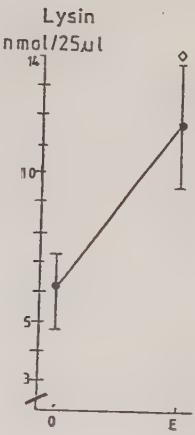

Valin
nmol/25µl
8
6
4
0
E

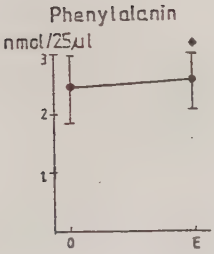

Methionin
nmol/25µl
2
1
0
E

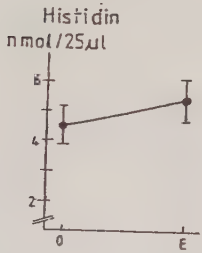

Isoleucin
nmol/25µl
4
2
0
E

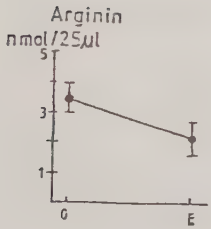

Leucin
nmol/25µl
6
4
0
E


Tyrosin
nmol/25µl
2
1
0
E

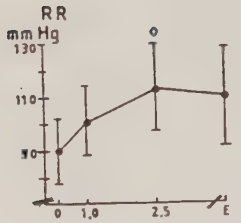

Lysin
nmol/25µl
14
10
5
3
0
E

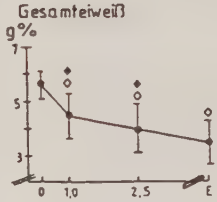

Phenylalanin
nmol/25µl
3
2
1
0
E

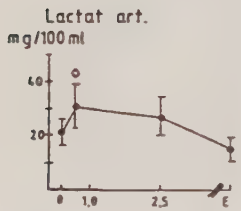

Histidin
nmol/25µl
6
4
2
0
E

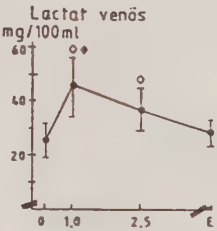

Arginin
nmol/25µl
5
3
1
0
E

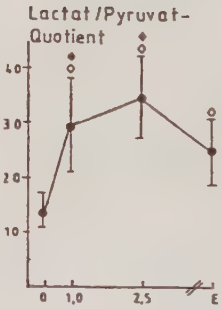
Modell Endotoxin-lang

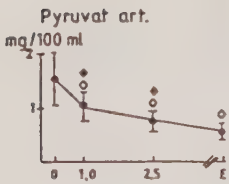


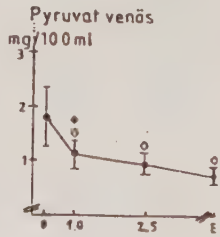


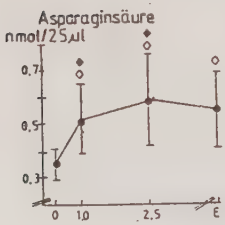


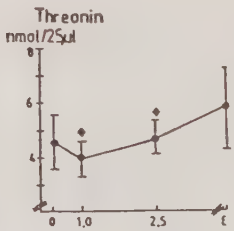


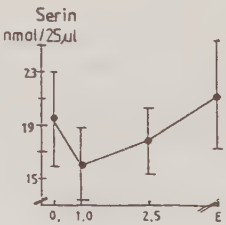


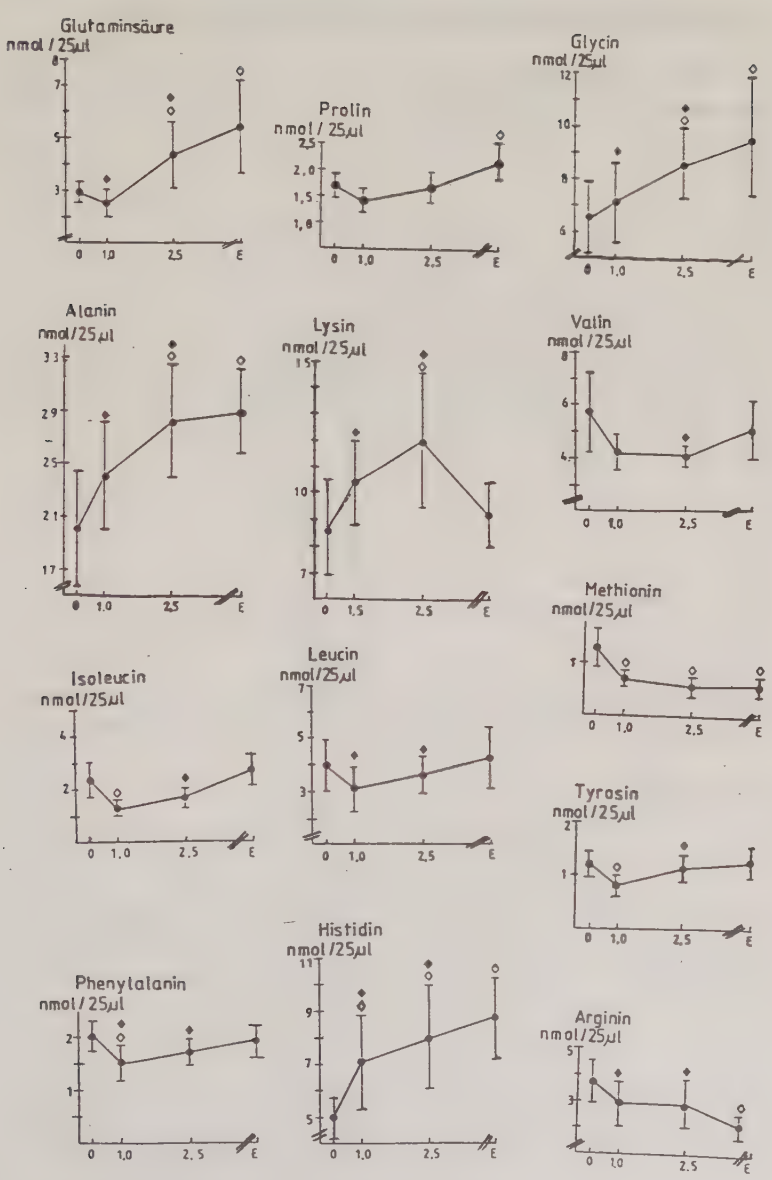








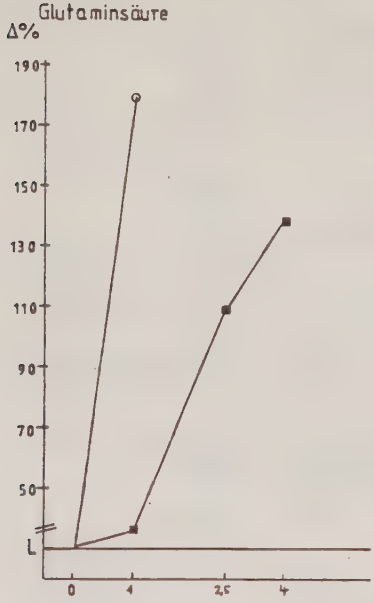


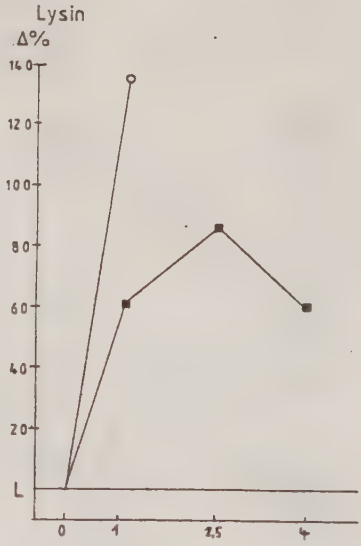

Glutaminsäure
nmol / 25µl
Prolin
nmol / 25µl
Glycin
nmol / 25µl
Alanin
nmol/25µl
Lysin
nmol/25µl
Valin
nmol/25µl
Methionin
nmol/25µl
Isoleucin
nmol/25µl
Leucin
nmol/25µl
Tyrosin
nmol/25µl
Histidin
nmol/25µl
Phenylalanin
nmol/25µl
Arginin
nmol/25µl

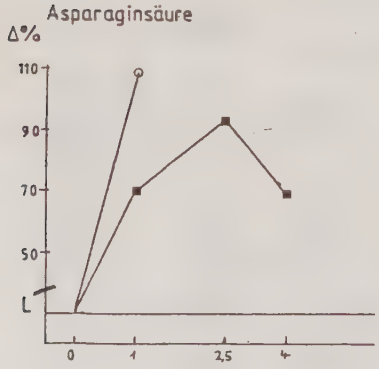
10.2. Prozentuale Änderung des Aminosäurengehaltes gegenüber den Kontrollversuchen (Kontrollversuche = 100 %)

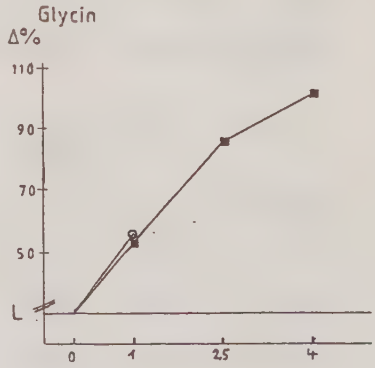
○ Modell Endotoxin-kurz

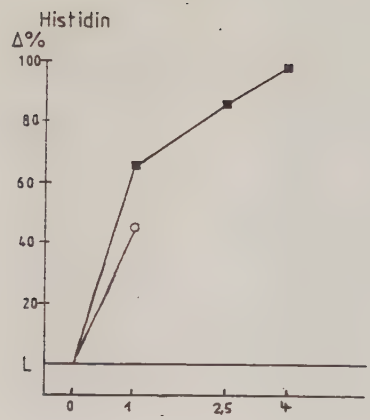
■ Modell Endotoxin-lang

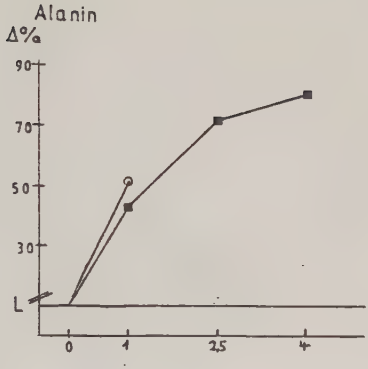


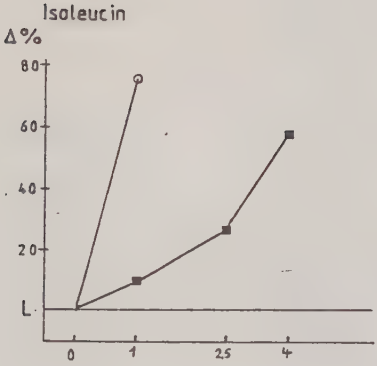


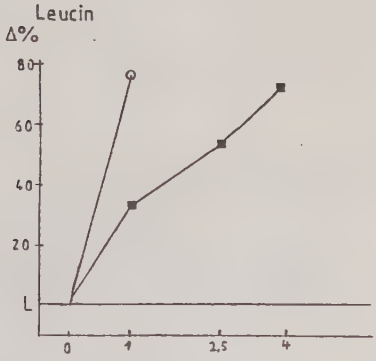


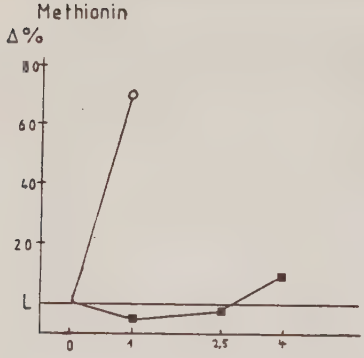


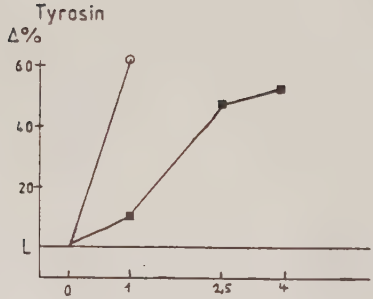

Histidin
Δ%
100
80
60
40
20
L
0
1
2,5
4

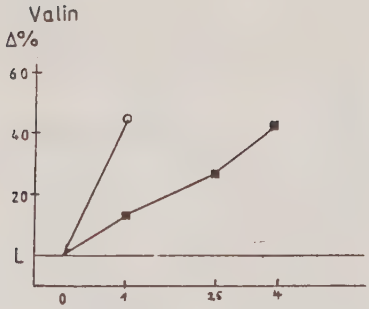

Alanin
Δ%
90
70
50
30
L
0
1
2,5
4

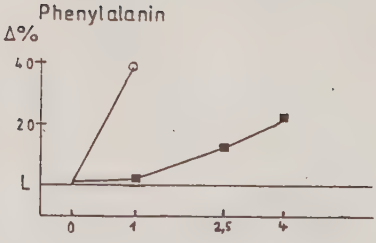

Isoleucin
Δ%
80
60
40
20
L
0
1
2,5
4


Leucin
Δ%
80
60
40
20
L
0
1
2,5
4


Methionin
Δ%
80
60
40
20
L
0
1
2,5
4


Tyrosin
Δ%
60
40
20
L
0
1
2,5
4


Valin
Δ%
60
40
20
L
0
1
2,5
4


Phenylalanin
Δ%
40
20
L
0
1
2,5
4

11. LITERATURVERZEICHNIS

Abderhalden E.
Frank E.
Schittenhelm A.
Über die Verwendung von tief abgebautem Eiweiß im menschlichen Organismus
Hoppe-Seylers Z.Physiol.Chem. 63,215 (1909)

Ahnefeld F.W.
Dölp R.
Kilian J.
Pathogenese, Klinik und Therapie des Endotoxinschocks
Z.Prakt.Anaesth. 5/6,384 (1970)

Berry L.J.
Smythe D.S.
Effects of bacterial endotoxins on metabolism
VII.Enzyme induction and cortisone protection
J.Exp.Med. 120,721 (1964)

Bohler R.K.
Bibighaus A.J.
Ultrastructural alterations of dog livers during endotoxin shock
Lab.Invest. 17,537 (1967)

Boivin A.
Mesrobeanu I.
Mesrobeanu L.
Technique pour la préparation des polysaccharides microbiens spécifiques
C.R.Séances Soc.Biol.Filiales 113,490 (1933)

Brobmann G.F.
Ulano H.B.
Hinshaw L.B.
Jacobson E.D.
Mesenteric vascular responses to endotoxin in the monkey and dog
American Journal of Physiologie
Vol.219/5,1464 (1970)

Bürger M.
Die Oedemkrankheit
Ergebn.inn.Med. 18,169 (1920)

Buddecke E.
Grundriß der Biochemie, 4.Auflage
Verlag Walter De Gruyter, Berlin-New York 1974

Cahill G.F.
Intermediary metabolism of Protein, Fat and Carbohydrate
in: Harrison's, Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S. 352
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977

Cannon P.R.
Dynamic equilibrium
Amer.Clin.Path. 19,99 (1949)

Cavanagh D.
Rao P.S.
Endotoxin shock in the subhuman primate
I.Hemodynamic and biochemical changes
Arch.Surg. 99/1,107 (1969)

Cho Y.W.
Direct cardiac action of E.coli endotoxin
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 141,705 (1972)

Cristy J.H.
Pathophysiology of gram-negative shock
Am.Heart J. 81,77 (1971)

Dale D.C.
Abnormalities of leucozytes
in: Harrison's, Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S. 304
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977

Drucker W.R.
Schlatter J.
Drucker R.P.
Metabolic factors associated with endotoxin-induced tolerance for hemorrhagic shock
Surgery 64,75 (1968)

Eder M.
Allgemeine Ätiologie
in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Auflage S. 265
Hrsg. Eder M. und Gedigk P.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975

Elin R.J.
Wolff S.M.
Biology of endotoxin
Annu.Rev.Med. 27,127 (1976)

Fajans S.S.
Hyperinsulinism, Hypoglycemia and Glukagon Secretion
in: Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S.586
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977

Fine D.P.
Activation of the classic and alternate complement pathways by endotoxin
J.Immunol. 112,763 (1974)

Fine J.
Probleme der Schockforschung
in: Schock, Stoffwechselstörungen und Therapie S.3
Hrsg: Zimmermann W. und Staib I.
F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1970

Fischer E.
Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine
Berichte der Deut.chem.Gesellschaft 39,530 (1906)

Fischer E.
Die Chemie der Proteine und ihre Beziehungen zur Biologie
Sitzungsberichte der Königlich-Preußischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin 35(1907)

Fischer E.
Proteine und Polypeptide
Zeitschrift für angew.Chemie 20,913 (1907)

Florkin M.
Biosynthesis considered by Plant Chemists
in: Comprehensive Biochemistry Vol.32 S.145
Hrsg: Florkin M. und Stotz E.
Elsevier Scientific Publishing Company
Amsterdam-Oxford-New York 1977

Förster H.
Mehnert M.
Kohlenhydratstoffwechsel
in: Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage S.34
Hrsg: Siegenthaler W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

Frick P.G.	Plasmaproteine in: Pathophysiologie, 2.Auflage, S.130 Hrsg: Bühlmann A.A. und Froesch E.R. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974
Froesch E.R.	Stoffwechsel in: Pathophysiologie, 2.Auflage, S.253 Hrsg: Bühlmann A.A. und Froesch E.R. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974
Fruhmann G.J.	Bacterial endotoxin.Effects on erythropoiesis Blood 27,363 (1966)
Fruhmann G.J.	Endotoxin induced shunting of erythropoiesis in mice Am.J.Physiol. 212,1095 (1967)
Garcia-Barreno P. Balibrea J.L.	Metabolic response in shock Surg.Gyn.Obstet. 146,182 (1978)
Gedigk P.	Entzündung in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Auflage S.105 Hrsg: Eder M. und Gedigk P. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975a
Gedigk P.	Störungen der Zirkulation in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Auflage S.69 Hrsg: Eder M. und Gedigk P. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975b
Gedigk P. Totović V.	Zell- und Gewebsschäden in: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29.Auflage S.1 Hrsg: Eder M. und Gedigk P. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975
Gieseking R.	Zell- und Gewebsschädigungen in: Einführung in die Allgemeine Pathologie Seite 7 Hrsg: Grundmann E. Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York 1976
Gruber U.F. Rittmann W.W.	Grundlagen der chirurgischen Pathophysiologie in: Allgemeine und spezielle Chirurgie 3.Auflage, S.14 Hrsg: Allgöwer M. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1976

Grün M.
Liehr H.
Ferenci P.
Ausbleiben des Eck-Fistel Syndroms nach Erhalten des portohepatischen Pankreasblutflusses bei portocavaler Anastomose
in: Aminosäuren, Ammoniak und hepatische Enzephalopathie S.135
Hrsg: Wewalka F. und Dragosics B.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York 1977

Hall R.C.
Hodge R.L.
Vasoaktive hormones in endotoxinshock: A comparative study in cats and dogs
J.Physiol. (London) 213/1,69 (1971)

Hinshaw L.B.
Schockparameter-diagnostische Bedeutung in der Unfallchirurgie
Therapeut.Berichte 46,113 (1974)

Hodler J.
Vorburger C.
Chronische Niereninsuffizienz und Urämie
in: Klinische Pathophysiologie,3.Auflage S.872
Hrsg: Siegenthaler W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

Holtzman S.
Balderman S.C.
Comparision of lactate and pyruvate during endotoxic shock
Surg.Gynecol.Obstet. 145,677 (1977)

Horowitz H.I.
Des Prez R.M.
Hook E.W.
Effect of bacterial endotoxin on rabbits platelets.II.Enhancement of platelet factor 3 activity in vitro and in vivo
J.Exp.Med. 116,619 (1962)

Howard J.G.
Activation of the reticuloendothelial cells of the mouse liver by bacterial lipopolysaccharides
J.Pathol.Bacterial 78,465 (1959)

Janoff A.
Weissman G.
Zweifach B.W.
Thomas L.
Pathogenesis of experimental shock: IV.Studies of lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma ans endotoxemia
J.Exp.Med. 116,451 (1962)

Jeffries C.D.
Liver carbohydrate levels in mice treated with endotoxin, cortison and elipten
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 132,540 (1969)

Kult J.
Die Infusionstherapie aus allgemeiner internistischer Sicht und spezieller Einsatz von essentiellen Aminosäuren
in: Chirurgie Aktuell Band 3
Parenterale und diätetische klinische Ernährung
Hrsg: Schellerer W. und Schildberg F.W.
peri-med-Verlag Erlangen 1978

La Brosse E.H.
Beech J.A.
McLaughlin J.S.
Mansberger A.R.
Keene W.D.
Cowley R.A.
Plasma amino acids in normal humans and in patients with shock
Surg.Gynecol.Obstet. 125(3),516 (1967)

La Noue K.F.
Mason A.D.
Daniels J.P.
The impairment of gluconeogenesis by gramnegative infection
Metabolism 17,606 (1968)

Lefer A.M.
Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock
Fed.Proc. 29,1836 (1970)

Lehninger A.L.
Biochemie 2.Auflage
Verlag Chemie Weinheim-New York 1977

Levenson S.M.
Howard J.M.
Rosen H.
Studies on the plasma amino acids and amino conjugates in patients with severe battle wounds
Surg.Gynecol.Obstet. 101,35 (1955)

Lieben F.
Geschichte der Physiologischen Chemie
Deuticke Verlag Leipzig-Wien 1935

Loewi O.
Über Eiweisssynthese im Thierkörper
Archiv für exp.Pathol.u.Pharmakologie 48,303 (1902)

Märkli H.H.
Eiweißstoffwechsel
in: Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage S.100
Hrsg: Siegenthaler W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

McGivney A.
Bradley S.G.
Enhanced lysosomal enzyme avtivity in mouse cells treated with bacterial endotoxin in vitro
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 155,390 (1977)

McLean L.D.
McLean A.P.H.
Duff I.H.
Hämodynamische und metabolische Reaktionen beim septischen Schock
in: Schock, Stoffwechselstörungen und Therapie S.283
Hrsg: Zimmermann W. und Staib I.
F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1970

Mela L.
Miller L.D.
Diaco J.F.
Sugerman H.J.
Effect of E.coli endotoxin on mitochondrial energy-linked functions
Surgery 68,541 (1970)

Mergenhagen S.E.
Martin G.R.
Schiffmann E.
Studies of endotoxin of A group Neisseria meningitis
J.Immunol. 90,312 (1963)

Morrison D.C.
Cochrane C.G.
Direct evidence for Hageman factor (FactorXII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins)
J.Exp.Med. 140,797 (1974)

Mouton D.
Bouthellier Y.
Feingold N.
Feingold S.
Decrensefond C.
Stiffel C.
Biozzi G.
Genetic control of macrophage functions
J.Exp.Med. 141,306 (1975)

Müller K.H.
Wichtige Stoffwechselkrankheiten
in: Einführung in die Allgemeine Pathologie
S.144
Hrsg: Grundmann E.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York
1976

O'Donnell T.F.Jr.
Clowes G.H.A.Jr.
Ryan N.T.
Blackburn G.L.
Weisser A.
Experimental Endotoxinämie: Does it simulate metabolism in septic shock?
Surg.Forum 26,25 (1975)

O'Donnell T.F.Jr.
Clowes G.H.A.Jr.
Blackburn G.L.
Ryan N.T.
Benotti P.N.
Miller J.D.B.
Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man
Surgery 80(2),192 (1976)

Petersdorf R.G.
Chills and Fever
in: Harrison's, Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S.59
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977a

Petersdorf R.G.
Septic Shock
in: Harrison's, Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S.770
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977b

Petrucco O.
Rao P.S.
Cavanagh D.
Endotoxin shock in the dog.Alterations in hemodynamik and hematologic parameters during bolus and infusion studies
Amer.J.Obstet.Gynec. 114/8,1060 (1972)

Prigge R.
Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung des Diphteriegiftes
Z.Immunforsch. 77,421 (1932)

Rety N.A.
Couves C.M.
Effects of slow infusion of endotoxin in the dog
Canad.J.Surg. 12/4,493 (1969)

Rietschel E.Th.
Gottert H.
Lüderitz O.
Westphal O.
Nature and linkages of the fatty acids present in the lipid-A component of Salmonella lipopolysaccharides
Eur.J.Biochem. 28,166 (1972)

Rossen R.D.
Wolff S.M.
Butler W.T.
The antibody response in nasal washings and serum to S.typhosa endotoxin administered intravenously
J.Immunol. 99,246 (1976)

Rutenberg S.
Skarnes R.
Palmeiro C.
Fine J.
Detoxification of endotoxin by perfusion of liver and spleen
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 125,455 (1967)

Scheibe O.
Kohlenhydratstoffwechsel
in: Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie S.61
Hrsg: Lindenschmitt Th.-O.
Thieme Verlag Stuttgart 1975

Schmahl F.W.
Metabolites of the Brain Cortex in Endotoxin Shock
in: Microcirculation, Hemostasis and Shock S.87
Symposium, Schloß Reinhartshausen/Rhein 1969
F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York1970

Schmidt E.
Schmidt F.W.
Enzymologie
in: Klinische Pathophysiologie,3.Auflage S.177
Hrsg: Siegenthaler W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

Schmid M.
Leber
in: Klinische Pathophysiologie,3.Auflage S.793
Hrsg: Siegenthaler W.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

Schoenheimer R.
Ratner S.
Rittenbey D.
1.Studies in protein metabolism: metabolism of tyrosin
J.Biol.Chem. 127,333 (1939)
2.Studies in protein metabolism: metabolic activity of body proteins investigated with 1-leucin containing II isotopes
J.Biol.Chem. 130,703 (1939)

Schultis K.
Streß- und Adaptationssyndrom aus chirurgischer Sicht
Dtsch.med.Wschr. 96,1339 (1970)

Schultz G.
Die Bedeutung von cyclischem AMP bei Hormonwirkungen
Internist 13,159 (1972)

Schumer W.
Metabolic aspects of shock
Surg.Annu. 6(55),1 (1974)

Shands J.W.Jr.
Miller V.
Martin H.
Senterfitt U.
Hypoglycemic activity of endotixin.
II.Mechanism of the phenomenon in BCG-infected mice
J.Bacteriol. 98,494 (1969)

Smith L.H.
Genetic Disorders of Amino Acid Metabolism
in: Harrison's 8th Principles of Internal Medicine, 8th Edition, S.626
Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo 1977

Strohmeyer G.
Ernährung
in: Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage S. 236
Hrsg: Siegenthaler W.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1976

Vaidyanath N.
Oswald G.
Trietley G.
Weissenhofer W.
Moritz E.
McMenamy R.H.
Birkhan R.
Yuan T.F.
Border J.R.
Turnover of Amino Acids in Sepsis and Starvation: Effect of Glucose Infusion
J.Trauma 16(2),125 (1976)

Vaidyanath N.
Birkhan R.
Border J.R.
Oswald G.
Trietley G.
Yuan T.F.
Moritz E.
McMenamy R.H.
Plasma Concentrations and Tissue Uptake of Free Amino Acids in Dogs in Sepsis and Starvation: Effects of Glucose Infusion-some Effects of low-alimentation
Metabolism 27(6),641 (1978)

Veragut U.
Siegenthaler W.
Gruber U.F.
Schock
in: Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage S.640
Hrsg: Siegenthaler W.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1976

Waisbren B.A.
Bacteremia due to gram-negative bacilli other than Salmonella. A clinical and therapeutic study
AMA Arch.Intern.Med. 88,467 (1951)

Warnatz H.
Immunsystem
in: Klinische Pathophysiologie, 3.Auflage S.482
Hrsg: Siegenthaler W.
Springer Verlag Berlim-Heidelberg-New York 1976

Westphal O.
Lüderitz O.
Chemische Erforschung von Lipopolysaccha-riden gramnegativer Bakterien
Angew.Chem. 66,407 (1954)

Whipple G.
Hemoglobin and plasma proteins; their production, utilisation and interrelation
Amer.J.Med.Sci. 203,447 (1942)

Wool L.
Kurihara K.
Determination of the numbers of active muscle ribosomes: Effect of diabetes and insulin
Proc.Nat.Acad.Sci. (Wash.) 58,2401 (1967)

Woolf L.I.
Groves A.C.
Moore J.P.
Duff J.H.
Finley R.J.
Loomer R.L.
Arterial plasma amino acids in patients with serious postoperative infection and in patients with major fractures
Surgery 79(3),283 (1976)

Winter G.
Habilitationsschrift, Würzburg 1979

Mein aufrichtiger Dank

gilt vor allem Herrn PD Dr.Winter für die Unterstützung in theoretischen Fragen und bei praktischen Problemen in Zusammenhang mit der Anfertigung dieser Arbeit. Seine Betreuung trug wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Den Mitarbeitern des Labors für experimentelle Chirurgie, die mich bei der Herstellung der Plasmaaminosäurengemische unterstützten.

Herrn Dr.E. Schiltz und seinen Mitarbeitern des Physiologisch-Chemischen Institutes für die Hilfestellung bei der Untersuchung der Plasmaaminosäurengemische.

L E B E N S L A U F

Am 4.März 1953 wurde ich in Homburg/Saar als Sohn des Diplomvolkswirtes Dr.Fritz Blumenauer und seiner Ehefrau Hildegard geb. Reinicke, damals wohnhaft in Blieskastel/Saar geboren.

1957 zogen meine Eltern nach Saarbrücken um, wo ich im April 1960 in die Rotenbergschule eingeschult wurde.

Im April 1964 wechselte ich in das Staatliche Ludwigsgymnasium Saarbrücken über und legte dort am 19.Mai 1972 die Reifeprüfung ab.

Von Oktober 1972 bis März 1973 arbeitete ich im Evangelischen Krankenhaus Saarbrücken als Hilfspflegekraft.

Am 2.April 1973 wurde ich zum Grundwehrdienst einberufen und am 8.August 1973 zur Aufnahme des Medizinstudiums an der Université Catholique de Louvain(Belgien) vorübergehend entlassen.

Im Oktober 1974 wechselte ich an die Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg über und legte dort am 26.März 1976 die Ärztliche Vorprüfung und am 7.Mai 1980 die Ärztliche Prüfung ab.

Seit November 1980 leiste ich bei der Bundeswehr meinen Restgrundwehrdienst ab.

Würzburg, den 23.Januar 1981

gez. Wilfried Blumenauer

(Wilfried Blumenauer)